Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen.

Von

C. Da Fano (Mailand).

Mit Tafel I—IV.

Separatabdruck aus der

„Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie."

unter Mitwirkung von:

H. Apolant, Frankfurt a. M., **V. Babes**, Bukarest, **O. Bail**, Prag, **E. F. Bashford**, London, **A. Besredka**, Paris, **J. Bordet**, Brüssel, **A. Breinl**, Liverpool, **L. Brieger**, Berlin, **A. Calmette**, Lille, **R. Doerr**, Wien, **M. Dorset**, Washington, **E. v. Dungern**, Heidelberg, **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M., **S. Flexner**, New York, **U. Friedemann**, Berlin, **P. Frosch**, Berlin, **G. Gaffky**, Berlin, **M. von Gruber**, München, **M. Hahn**, München, **A. Heffter**, Berlin, **L. Hektoen**, Chicago, **M. Jacoby**, Berlin, **C. O. Jensen**, Kopenhagen, **S. Kitasato**, Tokio, **R. Koch**, Berlin, **W. Kolle**, Bern, **W. Kruse**, Bonn, **K. Landsteiner**, Wien, **C. Levaditi**, Paris, **L. von Liebermann**, Budapest, **F. Loeffler**, Greifswald, **Th. Madsen**, Kopenhagen, **C. J. Martin**, London, **E. Metschnikoff**, Paris, **L. Michaelis**, Berlin, **R. Muir**, Glasgow, **C. Moreschi**, Pavia, **P. Th. Müller**, Graz, **M. Neisser**, Frankfurt a. M., **F. Neufeld**, Berlin, **F. Nuttall**, Cambridge, **R. Ostertag**, Berlin, **R. Paltauf**, Wien, **A. Pettersson**, Stockholm, **R. Pfeiffer**, Königsberg i. P., **E. P. Pick**, Wien, **P. Römer**, Marburg, **C. J. Salomonsen**, Kopenhagen, **A. Schattenfroh**, Wien, **Cl. Schilling**, Berlin, **Th. Smith**, Boston, **G. Sobernheim**, Berlin, **C. Vaughan**, Ann Arbor, **A. Wassermann**, Berlin, **W. Weichardt**, Erlangen, **A. E. Wright**, London, **D. Zabolotny**, St. Petersburg

herausgegeben von:

E. FRIEDBERGER (Berlin.) **R. KRAUS** (Wien.) **H. SACHS** (Frankfurt a. M.) **P. UHLENHUTH** (Gr.-Lichterfelde-Berlin.)

Fünfter Band. Erstes Heft. 1910.

(Ausgegeben am 9. März 1910.)

Verlag von GUSTAV FISCHER in Jena.

Inhaltsverzeichnis des IV. Bandes.

Heft 1 und 2. (Ausgegeben am 16. Dezember 1909.)

Seite

Ohkubo, Sakaye, Ueber die opsonische Wirkung des Behringschen Diphtherieantiserums. [Aus dem Hygienischen Institut der Universität München; Vorstand: Obermedizinalrat Prof. Dr. M. v. Gruber] 1

Carrière, H., und **Tomarkin, E.,** Experimentelle Studien zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. [Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten der Universität Bern; Direktor: Prof. W. Kolle] 30

Jacobaeus, H. C., und **Backman, E. Louis,** Ueber verschiedene Modifikationen der Wassermannschen Reaktion. [Aus dem klinischen Laboratorium des Kgl. Serafimerlazaretts, Stockholm] 78

Seligmann, E., und **Klopstock, F.,** Versuche zur Deutung der pneumonischen Krisis. [Aus dem Städtischen Untersuchungsamte und der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin] 103

Blanck und **Friedemann, U.,** Ueber thermoreversible Zustandsänderungen der bei der Wassermannschen Reaktion verwendeten alkoholischen Leberextrakte 108

Biedl, A., und **Kraus, R.,** Ueber passive Anaphylaxie (Serumanaphylaxie). [Aus dem staatlichen Serotherapeutischen Institute in Wien und dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie (Vorstand: Hofrat Prof. R. Paltauf)] 115

Bächer, St., und **Laub, M.,** Zur Wirkungsweise des Dysenterieserums. [Aus dem staatlichen Serotherapeutischen Institute in Wien; Vorstand: Hofrat Prof. R. Paltauf] 124

De Waele, Henri, Sur l'interprétation de l'incubation. [Travail du Laboratoire d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université de Gand] 148

Atkin, E. E., Experiments upon the Immunising Property of heated Vibriolysin, and its Neutralisation by Antilysin. [From the Danish State Serum Institute.] With 4 Charts 156

Breinl, A., und **Nierenstein, M.,** Beitrag zur Kenntnis des Arsenophenylglycins. [Aus dem Runcorn Research Laboratories der Liverpool School of Tropical Medicine] 169

Bonhoff, H., und **Tsuzuki, M.,** Ueber die Schnellimmunisierungsmethode von Fornet und Müller (Präzipitine und Hämolysine). [Aus der Hygienischen Abteilung des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie zu Marburg a. L.] 180

Tsuzuki, M., Ueber die Schnellimmunisierung nach Fornet und Müller (Agglutinine). [Aus der Hygienischen Abteilung des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie zu Marburg a. L.] 194

Angerer, Carl, und **Hartoch, Oskar,** Ueber Beschleunigung der Bakteriolyse im Peritoneum von Meerschweinchen. [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger)] . 210

Friedberger, E., und **Hartoch, O.,** Ueber Beschleunigung und Verstärkung der Opsoninwirkung durch präzipitierende Sera. [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger)] 218

Döblin, Alfred, Ueber den Nachweis von Antitrypsin im Urin. [Aus der I. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Am Urban (Prof. Alb. Fränkel) und dem Bakteriologischen Laboratorium (Prof. Leonor Michaelis)] 224

Döblin, Alfred, Untersuchungen über die Natur des Antitrypsins. [Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Krankenhauses Urban Berlin (Prof. L. Michaelis)] 229

Rous, Peyton, On the Reaction of Tumor Mice to Injections of Tumor Emulsion. [From the Laboratories of the Rockefeller Institute for Medical Research New York] 238

[Aus dem Imperial Cancer Research, London (Direktor: Dr. E. F. Bashford).]

Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen.

Von **C. Da Fano** (Mailand).

Mit 4 Tafeln.

(Eingegangen bei der Redaktion am 9. Oktober 1909.)

Unter den verschiedenen Tatsachen, welche die experimentelle Krebsforschung ans Licht gebracht hat, tritt eine besonders hervor, nämlich die Möglichkeit, kleine Laboratoriumstiere (Mäuse und Ratten) gegen Krebs zu immunisieren. Diese Tatsache wurde von verschiedenen Beobachtern in mehreren Laboratorien bestätigt und zog die Aufmerksamkeit der Untersucher auf sich, da durch sie eine gewisse Hoffnung gegeben ist, eine rationelle Heilungsmethode im Laufe der Zeit zu erreichen. Untersuchungen wurden alsbald angestellt, um diese besondere Form von Immunität zu erklären; bis jetzt aber ohne wesentlichen Erfolg. Alle Versuche, eine Analogie mit anderen bekannten Formen der Immunität nachzuweisen, insbesondere eine in vitro demonstrierbare Veränderung im Blutserum von Krebsimmuntieren zu beweisen, sind erfolglos geblieben. Die einzigen positiven Resultate auf diesem Gebiet erbrachten die in diesem Laboratorium gemachten Versuche, die Art der Widerstandsfähigkeit gegen Krebsübertragung und die Veränderungen des Bindegewebes in den ersten Stadien der Entwicklung des überimpften Tumorstückes bei normalen und Immuntieren festzustellen. Dieselben sind der Ausgangspunkt meiner eigenen Untersuchungen gewesen.

Zuerst wurden die Bindegewebsveränderungen bei Carcinomen, die sich spontan resorbieren, studiert. Danach wurden Vergleiche zwischen diesen Veränderungen, und denen, die man bei Einimpfung von malignen Geschwülsten in Immun-

tieren beobachten kann, gemacht. Nach der Durchforschung einer Anzahl von mikroskopischen Präparaten zeigte es sich notwendig, die Untersuchungen auf weitere Gebiete auszudehnen. Die Bindegewebsreaktion wurde sowohl nach Immunisieren mit Geschwülsten als auch mit Embryonenhaut oder Blut verfolgt, ferner ebenfalls die Bindegewebsveränderung, welche durch Einimpfung verschiedener Mengen von durch Hitze oder Kälte abgetöteten Geschwülsten hervorgerufen ist. Schließlich habe ich die Bindegewebsveränderung nach Einimpfung von Spontantumoren, die, wie man weiß, sich schlecht entwickeln, untersucht.

Der Klarheit halber schien es mir nötig, auch etwas über die Nomenklatur und Struktur der Bindegewebselemente vorauszuschicken.

Material und Methodik.

Die Untersuchungen, welche ich in dieser Arbeit besprechen will, sind mit Mäusen und Mäusecarcinomen gemacht worden. Zum Studium des Bindegewebes von Normal- oder Immunmäusen sind kleine Stückchen von lockerem subkutanen Bindegewebe mit scharfen Scheren abgeschnitten und in verschiedenen Flüssigkeiten fixiert worden.

Um die Geschwülste zu transplantieren, habe ich mich der in diesem Institute gebräuchlichen Methoden bedient. Dieselben sind schon von Bashford in verschiedenen Arbeiten, neuerdings auch in dieser Zeitschrift (Bd. 1, p. 457) beschrieben worden. Für die kleinen Dosen habe ich namentlich die Hohlnadelmethode angewendet, womit man den Vorteil hat, kleine Bruchstücke so intakt wie möglich einzuführen. Für größere Dosen habe ich die kalibrierte Glasspritze gebraucht, nachdem die Tumoren zu einer gleichmäßigen Emulsion verarbeitet worden waren.

Für die Einimpfung von Embryonenhaut sind dieselben Methoden gebraucht worden. Für die Bluteinspritzung, zum Zweck der Immunisierung, brauchte ich defibriniertes Blut; um die Bindegewebsreaktionen nach Bluteinimpfungen zu studieren, sind auch Bruchstückchen von koaguliertem Blut mit einer ziemlich großen Nadel unter die Haut eingeführt worden. Um die Tumoren abzutöten, wurden die nicht nekrotischen Teile derselben in einem Mörser, welcher in einer Kältemischung von Eis stand, fein zerrieben.

Die bestimmten Dosen des in den einzelnen Fällen gebrauchten Materials, sowie die Zahl der Tiere, sind in den verschiedenen Absätzen angegeben.

Für den größten Teil der Versuche wurde die sogenannte Frühstadienmethode gebraucht: kleine, gesunde Bruchstückchen des Impfmaterials wurden mit der Hohlnadel subkutan injiziert; nach beliebigen, regelmäßigen Zeiträumen (24 Stunden, 2 Tage usw.) wurden die Tiere getötet, das ver-

pflanzte Material mit dem umliegenden Fett- und Bindegewebe wurde sorgfältig ausgeschnitten und sofort in bestimmten Flüssigkeiten fixiert. Die Stücke sind nach der Einbettung in lückenlosen Serien geschnitten worden.

Zum Studium der Spontanheilungsphänomene wurden die Untersuchungen mit einem großen Material angestellt: 1) Tumoren verschiedener Stämme, die eine Neigung zur Spontanheilung zeigten; 2) Tumoren desselben Stammes aber in verschiedenen Generationen; 3) mehrere Tumoren derselben Impfserie, welche eine mehr oder weniger ausgeprägte Neigung zeigten, zu verschwinden.

Das Material wurde im Allgemeinen in der Zenkerschen Flüssigkeit oder in absolutem Alkohol fixiert. In einigen Fällen bediente ich mich auch der Flemmingschen oder Borrelschen Flüssigkeit. In den meisten Fällen wurden die Stückchen in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten. Wo es möglich war, habe ich Einbettungen in Celloidin gemacht; in einzelnen Fällen wurden Stückchen, die in absolutem Alkohol fixiert waren, wie bei der Nisslschen Methode, ohne Einbettung geschnitten.

Zur Färbung der Schnitte brauchte ich das polychrome Methylenblau von Unna, das Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain, das Hämatoxylin von Weigert mit Nachfärbung nach Van Gieson.

Sehr gute Resultate habe ich mit dem Azur II in flüssigem Zustande (bezogen von Grübler) erhalten; als Differenzierungsmittel nach Azur II kann ich eine Mischung von 90 Proz. Alkohol und 1 Teil von Anilinöl empfehlen; nachher werden die Präparate in 90-proz. Alkohol und absolut Alkohol sorgfältig gewaschen. Mit dieser Methode treten die verschiedenen Bindegewebselemente sehr deutlich horvor, besonders wenn die Stücke in absolutem Alkohol fixiert sind. Dieselbe Färbung gibt auch ziemlich gute Resultate nach Fixierung in Zenkerscher Flüssigkeit. Schnitte von in Zenkerscher Flüssigkeit fixierten Stückchen können mit großem Vorteil mit Polychrom-Methylenblau nach Unna oder mit der Giemsa-Methode gefärbt werden; in letzterem Falle sind die Präparate mit Aceton nach Schridde zu differenzieren.

Die Pappenheimsche Methylgrün-Pyronin-Färbung habe ich nur in seltenen Fällen gebraucht, da ihre Spezifität zweifelhaft ist und ziemlich gute Resultate nur zu erwarten sind, wenn die Möglichkeit vorhanden ist, die Färbung an nicht aufgeklebten Schnitten anzuwenden; das war in den meisten Fällen nicht durchführbar, da in den oben genannten Versuchen vollständige und ununterbrochene Serien von ganz kleinen Stückchen nötig waren.

Ich will noch weiter hinzufügen, daß ich das in der Sammlung des Laboratoriums aufgehobene Material von Präparaten und Tumorblöcken mit großem Vorteil gebraucht habe.

Das lockere Bindegewebe der Maus und die Nomenklatur der Bindegewebselemente.

Untersuchungen über die Beschaffenheit des lockeren Bindegewebes habe ich auf das subkutane

und intermuskuläre Gewebe beschränkt, da in den meisten Fällen die Tumoren subkutan inokuliert sind, und ferner, weil es mir leichter schien, einige orientierende Bilder über diese so schwierige Frage auf diese Weise zu gewinnen.

Ich habe nicht die Absicht, hier auf die außerordentlich reiche Literatur dieses Kapitels ausführlich einzugehen; das würde mich erstens zu weit von meinem eigentlichen Ziel abführen, und zweitens ist dieselbe fast vollständig in den Werken von Marchand und Maximow zusammengestellt, auf welch letztere ich etwas näher eingehen werde; besonders weil die von Maximow gebrauchten Benennungen auch von späteren Autoren angenommen worden sind.

Was die Plasmazellen betrifft, ist eine sehr schöne Zusammenfassung in der Arbeit von Veratti[1]) zu finden; über dasselbe Thema hat jüngst auch Greggio[2]) eine vollständige, chronologisch geordnete Bibliographie zusammengestellt.

Maximow[3]) hat 1902 im Bindegewebe des Kaninchens folgende Elemente unterschieden: 1) Fibroblasten, 2) Wanderzellen, 3) Clasmatocyten, 4) Fettzellen, 5) clasmatocyt-ähnliche Adventitialzellen.

Die Fibroblasten sind die gewöhnlichen Bindegewebszellen.

Unter Wanderzellen sind kleine Elemente, die ein Analogon der Lymphocyten des Blutes bilden, zu verstehen, welche vom Blut während der Körperentwicklung in Bindegewebe übergegangen sind.

In der Kategorie der Clasmatocyten faßte Maximow die Elemente, die unter dieser Benennung zuerst von Ranvier[4]) beschrieben sind und die hauptsächlich durch ein dichteres Kerngerüst als in Bindegewebszellen und durch grobe, ziemlich stark lichtbrechende, im Zelleib liegende Granula charakterisiert sind. Maximow glaubt, daß die Meinung Ranviers zu Recht besteht, daß sich die Clasmatocyten aus den Wanderzellen entwickeln und daß andererseits aus den Clasmatocyten gewöhnliche Bindegewebszellen sich entwickeln können.

Die Clasmatocyten wurden, wie bekannt, zuerst von Ranvier im Bindegewebe von Amphibien, später auch bei Säugern beschrieben. Er

---

1) E. Veratti, Ricerche sull' origine delle „Plasmazellen". Pavia (Bizzoni) 1905.

2) E. Greggio, Significato e provenienza delle cellule ipercromocitoplasmatiche, etc. Annali Ist. Pat. Chir. Padova, Vol. 1, 1909.

3) A. Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge, Supplementheft 5, Jena 1902.

4) Ranvier, Les Clasmatocytes. Arch. d'Anat. micr., T. 3, 1899/1900, p. 22, Pl. III.

behauptet, daß die von Ehrlich[1]) beschriebenen Mastzellen nur für eine Varietät seiner Clasmatocyten zu halten seien. Jolly[2]) hat nachher vergleichende Studien über das Bindegewebe der Amphibien und der Säuger gemacht und ist zu dem Schlusse gekommen, daß die Clasmatocyten der Amphibien die Reaktion der Mastzellen zeigen und daß es hier nicht möglich ist, die zwei Gruppen von Elementen voneinander zu trennen. Die Clasmatocyten der Säuger dagegen geben nicht die Reaktion der Mastzellen; hier ist also die Trennung beizubehalten.

Schreiber[3]) glaubt im Gegenteil an der Identität der Clasmatocyten und der Mastzellen festhalten zu müssen.

Kurz, man kann heutzutage als genügend festgestellt halten, daß in der Kategorie der Ranvier-Clasmatocyten zwei Gruppen von Elementen abzutrennen sind: 1. die Clasmatocyten der Amphibien, die mit den Ehrlichschen Mastzellen identisch sind, 2. die Clasmatocyten der Säuger.

In die Kategorie der clasmatocytenähnlichen Adventitialzellen reihte Maximow die Elemente ein, welche von Marchand einfacherweise als Adventitialzellen bezeichnet waren. Nach Maximow „stellt ein Teil dieser Zellen einfache Bindegewebszellen vor, die nur klein und atypisch geformt sind und dicht beisammen liegen, der andere besteht aber zweifellos meistens aus auch körnchenführenden Clatmatocyten". Es ist gut, sich daran zu erinnern, daß die Kategorie der Marchandschen Adventitialzellen ziemlich größer aufzufassen wäre und Elemente enthält, welche weder durch den Charakter des Nucleus noch des Protoplasma von den oben besprochenen Wanderzellen zu unterscheiden sind. Die Existenz dieser Elemente an der Peripherie der Gefäße war schon von Cajal[4]) beobachtet und nach dem Erscheinen von Marchands Werk „Der Prozeß der Wundheilung" von Foà[5]) bestätigt worden. Maximow sagt selbst in einer später erschienenen Arbeit „Ueber die Zellformen des lockeren Bindegewebes" an verschiedenen Stellen, daß in der Nähe der Gefäße kleine amöboide Wanderzellen zu finden sind. Die Adventitialzellen spielen nach Marchand eine sehr

1) Ehrlich hatte anfangs die Mastzellen durch die Dahliaviolett-Reaktion charakterisiert, nachher aber ist der Name Mastzellen für diejenigen Elemente geblieben, die nach der Behandlung mit Polychrom-Methylenblau intensiv rot oder violett färbbare Granula zeigen. Ich werde das Wort Mastzelle immer in diesem letzten Sinne brauchen.

2) Jolly, Clasmatocytes et Mastzellen. Compt. rend. Soc. Biol., 1900. — Cellules plasmatiques, cellules de Ehrlich et clasmatocytes. Compt. rend. Soc. des Anat., II. Session, Lyon 1901, p. 78.

3) Schreiber, Ein bequemes Objekt zum Studium der Mastzellen (Clasmatocyten). Münch. med. Wochenschr., Bd. 50, 1902. — Die Bedeutung der sog. Clasmatocyten Ranviers. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 12, 1901.

4) Ramon y Cajal, Manual de Anatomia patologica general. Barcelona 1890, p. 184—199.

5) Foà, Sulla produzione cellulare nell'inflammazione ed in altri processi analoghi con particolare riguardo alla produzione delle plasmacellule. Memorie R. Acc. delle Scienze di Torino, Serie II, T. 52, 1902.

wichtige Rolle bei allen entzündlichen Prozessen und Neubildungen von Bindegewebe. Schon beim ersten Auftreten der letzteren treten in den Adventitialzellen proliferative Erscheinungen hervor, infolgedessen dieselben in einer langen Serie von verschiedenen Elementen sich ändern können, und zwar: 1) in rundlichen, mehr oder weniger protoplasmareichen Zellen, die durch amöboide Bewegung und phagocytäre Fähigkeit charakterisiert sind, 2) in den lymphocytähnlichen Elementen, die den Hauptteil der sog. kleinzelligen Infiltrationen bilden, 3) in Mastzellen, 4) in Plasmazellen *).

*) Der Name „Plasmazelle" wurde zuerst im Jahre 1875 von Waldeyer[1]) als eine allgemeine Benennung für verschiedene, protoplasmareiche bindegewebige oder als solche damals gehaltene Elemente gebraucht. Im Jahre 1890 beobachtete Cajal[2]) bei syphilitischen Kondylomen die Anwesenheit von Zellen, die er syphilitische Zellen nannte, die aber nichts anderes als Plasmazellen waren; er glaubte zwar damals, daß es um etwas der syphilitischen Erkrankung Eigentümliches sich handelte, was er in der II. Auflage seines Handbuches der pathologischen Anatomie, ferner in einer anderen Arbeit[2]) als nicht wahr erkannte. Inzwischen lenkte Unna[3]), ohne von der Cajalschen Arbeit zu wissen, die Aufmerksamkeit auf eine besondere Kategorie von protoplasmareichen und amorphkörnigen Elementen, welche, seiner Meinung nach, den Waldeyerschen Plasmazellen entsprachen. Waldeyer[4]) aber äußerte sich im Jahre 1895 in dem Sinne, daß die von ihm als Plasmazellen bezeichneten Elemente von den Unnaschen Plasmazellen verschieden waren, und daß die Benennung „Plasmazellen" im von ihm früher gegebenen Sinne nicht mehr zu brauchen sei, Unna freilassend, den Namen „Plasmazellen" für die bei Lupus entdeckten Elemente in Anwendung zu bringen. Die Bezeichnung „Plasmazellen" wurde so zum allgemeinen Gebrauch. Nach der ersten Arbeit Unnas hatte sich inzwischen eine ziemlich große Literatur über die Plasmazellen angesammelt, welche in den folgenden Jahren noch größer geworden ist; leider sind sich auch heutzutage die Autoren über keine der wichtigen Fragen, welche die Plasmazellen betreffen, einig. Die ersten Meinungsverschiedenheiten fangen gleich mit der Definition der „Plasmazellen" an. Während Unna dieselbe als in extremer Weise mit Granoplasma erfüllte Bindegewebszellen definiert, und diese Meinung auch in anderen Arbeiten ausgesprochen hat[5]), wurden die Plasmazellen von Marschalkó[6]) durch

1) Waldeyer, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 11, 1875.

2) Cajal, Manual de Anatomia patologica general. 1. Ed., Barcelona 1890, p. 184. — Rev. trim. micr., T. 1, 1896.

3) Unna, Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 12, 1891, No. 7.

4) Waldeyer, Sitzungsber. d. Pr. Ak. d. Wiss. Berlin, 1895, p. 75.

5) Unna, Berl. klin. Wochenschr., 1892, No. 49; ibid. 1893, No. 9. — Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 20, 1895; ibid. 1896. — Histologischer Atlas zur Path. der Cutis, 1903, Heft 6—7. — Artikel „Plasmazellen" der Encyklopädie der mikr. Techn., 1903.

6) v. Marschalkó, Arch. f. Dermat. u. Syph., 1895 u. 1900. — Centralbl. allg. Path., 1899, p. 851.

Für diese durch Form und Funktion verschiedenen Elemente, die aber alle aus der Proliferation der Adventitialzellen entstehen können, hat Marchand die Benennung leukocytoide Zellen vorgeschlagen.

---

eine Anzahl von morphologischen, sehr oft wiedergegebenen Eigenschaften charakterisiert. Pappenheim[1]) hat in mehreren Arbeiten die Idee ausgesprochen, daß die Bezeichnung Plasmazellen allen Elementen der sog. kleinzelligen Infiltration — ausgenommen die polymorphkernigen Leukocyten — zu geben ist. Andere Autoren, wie z. B. Greggio, legen den Nachdruck teils auf die färberischen Eigenschaften des Unnaschen Granoplasma, teils auf die morphologischen Eigentümlichkeiten in Marschalkós Sinne. Nissl[2]) hat hervorgehoben, daß auch „die typischen Plasmazellen Marschalkós kein so scharf umschriebener Zelltypus ist, daß er sich unter allen Umständen sicher von den lymphocytenartigen Elementen und den Bindegewebszellen mit basophilem Zelleib abgrenzen läßt". — Die Schwierigkeit, eine Definition von den Plasmazellen zu geben, wurde von Unna selbst vergrößert, indem er neben den großen noch kleine Plasmazellen unterscheiden wollte; letztere teilte er in „Plasmatochterzellen" und „atrophische Plasmazellen"; die Plasmatochterzellen entstehen durch Teilung aus den großen; die atrophischen Plasmazellen sind für ein Degenerationsprodukt der großen Plasmazellen zu halten. Bei einer so großen Definitionsunbestimmtheit wird man leicht verstehen, warum alle die anderen Fragen, welche die Plasmazellen betreffen, fast ungelöst geblieben sind. Man kann z. B. auch heute das wichtige Problem, ob Plasmazellen in den normalen Organen existieren, als noch nicht sicher entschieden betrachten. Unna hatte die Plasmazellen nur in der Milz der weißen Maus gefunden; Hodara[3]) und Bosellini[4]) verneinen ihre Anwesenheit in den blutbildenden Organen; Parodi[5]) im Knochenmark, Rubens-Duval[6]) und Greggio in der Haut (Subkutangewebe?). Nach Jadassohn[7]) dagegen kann man Plasmazellen in den normalen blutbildenden Organen beobachten; Marschalkó hat „in der ganz normalen Milz als auch in den Lymphdrüsen der Menschen und Kaninchen Zellen gefunden, die sich von den Plasmazellen morphologisch gar nicht, tinktoriell nur insofern unterscheiden, als sich ihr Protoplasma mit Mbl. um einen Gedanken blässer färbt".

---

1) Pappenheim, Virch. Arch., Bd. 164, 1901; Bd. 169, 1902. — Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 32 u. 33, 1901; Bd. 34, 1902. — Verh. d. Deutsch. path. Ges., Bd. 4, 1902. — Folia Haematologica, Suppl.-Heft, 1907.

2) Nissl, Hist. u. histopath. Arbeiten über Großhirnrinde, Bd. 1, 1904.

3) Hodara, Ann. de Dermat. et de Syph., T. 6, 1895, No. 10.

4) Bosellini, Giornale ital. delle mal. veneree e della pelle, Fasc. 2, 3, 1902.

5) Parodi, Arch. per le Science med., Vol. 28, 1904.

6) Rubens-Duval, Histologie des inflammations cutanées, Paris (G. Jacques) 1908.

7) Jadassohn, Arch. f. Derm. u. Syph., Ergänzungsheft, 1892. — Berl. klin. Wochenschr., 1893.

Nach Maximow spielen im Gegenteil auch Zellen von hämatogenem Ursprung hier eine sehr wichtige Rolle. Schon in den ersten Stunden des entzündlichen Prozesses runden sich nach dem Verf. die Clasmatocyten

---

Nach dem Verf. aber finden sich in der ganz normalen Milz sowohl der weißen Mäuse wie der weißen Ratten Zellen, die von den Plasmazellen sich weder morphologisch noch tinktoriell unterscheiden lassen. Nach Jolly[1]), Schwarz[2]), Maximow, Beattie[3]), Weidenreich existieren Plasmazellen im Netz von verschiedenen Säugern; nach Dominici[4]), Schlesinger[5]) und Rubens-Duval in der Darmschleimhaut; nach Schottländer[6]) im Eierstock der Kaninchen; nach Dantchakoff[7]) in der Glandula Submaxillaris der Kaninchen; nach Greggio, obwohl spärlich, in den Lymphdrüsen von erwachsenen Tieren. Noch größer sind die Meinungsverschiedenheiten über die Herkunft der Plasmazellen. Für Unna, Leo Ehrlich[8]) und Bosellini sind sie im großen und ganzen einseitig hypertrophische Bindegewebszellen; Cajál führt sie auf gewisse bindegewebige Keimkörper, welche in den Lymphspalten angehäuft sind, zurück. Marchand, Buck[9]), Veratti, Amato[10]), Savagnone[11]), Greggio lassen die Plasmazellen aus den Adventialzellen, Buck aber auch aus den Endothelzellen hervorgehen; Foà[12]), Porcile[13]), Morandi[14]), Parodi, Vanzetti e Parodi[15]), Schridde[16]) leiten die Plasmazellen von den histiogenen Lymphocyten (Ribbert) ab. Marschalkó, Schottländer, Justi[17]), Enderlen und Justi[18]), Krompecher[19]), Dominici,

---

1) Jolly, C. R. Soc. de Biol., 1900.

2) Schwarz, Virch. Arch., Bd. 179, 1905.

3) Beattie, Journal of Pathol. and Bact., June 1902.

4) Dominici, C. R. de l'Ass. des Anat., Lyon 1901.

5) Schlesinger, Virch. Arch., Bd. 169, 1902.

6) Schottländer, Ueber Eierstocktuberkulose, Jena (Fischer) 1897.

7) Dantchakoff, I. Congrès Féderatif des Anat., Génève 1905.

8) Leo Ehrlich, Virch. Arch., Bd. 175, 1904.

9) Buck, Journ. de Névrologie, Année 10, 1905, No. 6.

10) Amato, Lo Sperimentale, 1908, Fasc. 4.

11) Savagnone, Pathologica, 1909, No. 5.

12) Foà, Memorie R. Acc. delle Science Torino, Ser. 2, Vol. 52, 1902. — Giorn. R. Acc. di Med. Torino, 1903. — Arch. per le Scienze med., Vol. 28, 1904, No. 4.

13) Porcile, Zieglers Beiträge, Bd. 36, 1904.

14) Morandi, Arch. per le Scienze med., Vol. 28, 1904, No. 1.

15) Vanzetti e Parodi, Lo Sperimentale, 1905, Fasc. 1. — Giorn. R. Acc. di Med. Torino, 1905, No. 7—8.

16) Schridde, Anat. Hefte, 1905, Heft 85, 86. — Centralbl. f. allg. Path., 1905, No. 11. — Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 13, 1905.

17) Justi, Virchows Arch., Bd. 150, 1897.

18) Enderlen und Justi, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 62, 1902.

19) Krompecher, Zieglers Beiträge, Bd. 24, 1898.

und die clasmatocytähnlichen Adventitialzellen ab. Sie werden wieder mobil und verwandeln sich in große amöboide Zellen. Zu derselben Zeit kommt eine starke Auswanderung von Blutelementen vor und es tritt in

---

Councilman[1]), Mallory[2]), Schlesinger, Else von der Leyen[3]), K. Ziegler[4]), Maximow, Nissl, Klippel et Pierre Weil[5]), lassen die Plasmazellen aus den Lymphocyten des Blutstromes sich entwickeln. Nach Joannovics[6]) können die Plasmazellen teils aus Lymphocyten und großen einkernigen Leukocyten, teils aber auch aus Bindegewebszellen sich entwickeln. Almquist[7]) unterscheidet scharf die Unnaschen von den Marschalkóschen Plasmazellen und hält es für wahrscheinlich, daß die ersteren aus Bindegewebszellen, die zweiten aus Lymphocyten abstammen.

Ich möchte hier noch hervorheben, daß die meisten Autoren fast immer die Plasmazellen in lokalen, spontanen oder experimentell hervorgerufenen Entzündungsprozessen untersucht haben; nur hier und dort in der umfangreichen Literatur findet man spärliche Beobachtungen, die, wenn genauer studiert und weiter verfolgt, von großem Wert, nicht nur für die Plasmazellenfrage, sondern auch für allgemeine biologische Probleme sein könnten. Marschalkó z. B. hat charakteristische Plasmazellen in der Milz von Kaninchen 24 Stunden nach einer subkutanen Einspritzung von $1^{1}/_{2}$ ccm Tuberkulin beobachtet. Foà hat Plasmazellen in der Milz und im Knochenmark eines Falles von plasmacellulärer Pseudoleukämie gefunden. Nach Else von der Leyen und Nissl kann man, obwohl selten, Plasmazellen in den Blutgefäßen finden. Nach Cerletti[8]) kommen im kreisenden Blut von Kaninchen, nach Einspritzung von verschiedenen Sera, Plasmazellen vor.

In dieser Note habe ich noch zu erwähnen, daß mit der sogenannten Theorie der hämatogenen Herkunft der Plasmazelle diese schon schwierige Frage durch Verquickung mit einem der wichtigen Probleme der allgemeinen Pathologie noch mehr kompliziert wird; ich meine mit der Frage der Beweglichkeit resp. der Diapedese der Lymphocyten. Daran, daß die polymorphkernigen Leukocyten und wahrscheinlich auch die großen mononukleären Leukocyten imstande sind, sich aktiv zu bewegen, und aus dem strömenden Blut auszuwandern, wird man heutzutage nicht mehr zweifeln; daß während des entzündlichen Prozesses von den Gewebselementen selbst Zellen hervorkommen, die amöboide Bewegung und phagocytische Eigenschaften be-

---

1) Councilman, Journ. of exp. Med., Vol. 3, 1898, No. 4 u. 5.

2) Mallory, ibidem, 1898, No. 6.

3) Else von der Leyen, Ueber Plasmazellen in pathologisch veränderten Geweben. Inaug.-Diss. Halle, 1901.

4) K. Ziegler, Zieglers Beiträge, Bd. 36, 1904.

5) Klippel et Pierre Weil, Arch. Méd. exp., 1909, No. 2.

6) Joannovics, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 20, 1899, No. 1.

7) Almquist, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 58, 1901. — Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 34, 1902, p. 281 u. 612.

8) Cerletti, Atti Acc. dei Lincei, Roma 1908.

das Gewebe eine große Menge von Lymphocyten hinein — kleine Lymphocyten, mononukleäre Leukocyten — die mit den präexistierenden Wanderzellen und verwandelten Clasmatocyten, ferner clasmatocytähnlichen Ad-

---

sitzen, ferner morphologisch von den großen und kleinen Lymphocyten des Blutes nicht zu unterscheiden sind, kann nach den Untersuchungen von E. Ziegler[1]), Nikiforoff[2]), Bardenheuer[3]), Klemensiewicz[4]), Büngner[5]), Hammerl[6]), Marchand[7]), Maximow u. a., als sicher bewiesen gelten; ob auch die Lymphocyten des Blutes (kleine Lymphocyten, kleine mononukleare Leukocyten) bewegungsfähig sind und infolgedessen aus den Gefäßen emigrieren können, ist auch heute noch nicht sicher entschieden. Alle Autoren, welche den hämatogenen Ursprung der Plasmazellen aufrechterhalten, nehmen als bewiesen die Beweglichkeit und die Diapedese der Lymphocyten an; mit diesen konnte man noch rechten. Schulze[8]), Rieder[9]), Arnold[10]), Baumgarten[11]), Wolf und Corday[12]), Pröscher[13]), Hirschfeld[14]), Rosin und Bibergeil[15]) und endlich Fischer[16]), der neulich besondere Untersuchungen über die Herkunft der Lymphocyten in den ersten Stadien der Entzündung angestellt hat. Viele andere Autoren, wie z. B. Marchand, Pappenheim, Wlasson und Seep[17]), Levaditi[18]) nehmen gerade das Gegenteil an und bemerken, daß bis jetzt niemand die aktive Bewegung und Auswanderung der Lymphocyten sicher bewiesen hat. Die besondere, in dieser Frage von Ribbert[19]) eingenommene Stellung ist bekannt. Schließ-

---

1) E. Ziegler, X. med. Kongreß zu Berlin, 1890. — Lehrb. d. allg. Pathol. u. path. Anat., 1901, 10. Aufl.

2) Nikiforoff, Zieglers Beiträge, Bd. 8, 1889.

3) F. Bardenheuer, Zieglers Beiträge, Bd. 10, 1891.

4) Klemensiewicz, Festschr. f. A. Rollet, Jena 1893, zit. v. Veratti.

5) Büngner, Zieglers Beiträge, Bd. 19, 1896.

6) Hammerl, ibidem.

7) Marchand, Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw., Nov. 1895 u. 1897. — Verh. d. deutsch. path. Ges., Bd. 1, 1898.

8) Schulze, Arch. f. mikr. Anat., 1865.

9) Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose, Leipzig 1892.

10) Arnold, Virchows Archiv, Bd. 132, 1893.

11) Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., 1900, p. 857.

12) Wolf und Corday, ibidem, 1904, No. 49.

13) Pröscher, Virchows Archiv, Bd. 179, Heft 1.

14) Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 40.

15) Rosin und Bibergeil, Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 3—4.

16) Fischer, Zieglers Beiträge, Bd. 45, 1909, Heft 3.

17) Wlassow und Seep, Virchows Archiv, Bd. 176, 1904.

18) Levaditi, Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, 1909, p. 279.

19) Ribbert, Virchows Arch., Bd. 150, 1897.

ventitialzellen sich mischen. Allen diesen Elementen, die durch mehr oder weniger ausgeprägte rundliche Formen, Amöboidbewegung und phagocytäre Fähigkeit charakterisiert sind, hat Maximow den Namen Polyblasten gegeben. Da aber nach Maximow die Unnaschen Plasmazellen „nichts anderes als aus den Blutgefäßen ausgewanderte und speziell metamorphosierte einkernige Leukocyten, Lymphocyten sowohl als auch eigentliche mononukleäre Leukocyten sind", sind nach Maximow also die Plasmazellen zu den Polyblasten zu zählen. Auch die sogenannten Makrophagen sind nach Maximow ein Produkt der Evolution der Polyblasten, i. e. sind auch in diese Kategorie einzureihen.

Diese Benennung — „Polyblasten" — (obwohl nach der Idee des Verf. richtig) ist, statt Ordnung und Klarheit zu bringen, die Ursache von Verwirrung gewesen; mit derselben kann eine Menge von verschiedenen Elementen verstanden werden.

In mehreren später erschienenen Arbeiten ist das Wort Polyblasten manchmal in einem engeren, manchmal in einem weiteren Sinne gebraucht, so daß es in jedem Fall für den Leser schwer ist, zu verstehen, von welchen Elementen die verschiedenen Autoren sprechen wollten. Maximow selbst hat die Grenze dieser Kategorie von Zellen später besser bestimmt, indem er von derselben die Plasmazellen ausgenommen hat.

Ich möchte hervorheben, daß die Maximowschen Polyblasten den Marchandschen leukocytoiden Zellen ent-

lich gibt es Autoren (Veratti, O. Fischer), welche die Anschauung nicht zurückzuweisen vermögen, daß die Lymphocyten von den Lymphbahnen selbst in die Entzündungsherde einwandern können.

Mit Rücksicht auf die übermäßige Verwicklung der in Betracht genommenen Aufgaben und der sehr großen Meinungsverschiedenheiten der Autoren schien als vorteilhaft, in der vorliegenden Arbeit die Maximowsche Definition der Plasmazellen anzunehmen. Um zu bestimmen, ob normal oder subkutan im Fettgewebe der Maus Plasmazellen sich finden oder nicht, habe ich besondere Untersuchungen angestellt. Die schwierige Frage der Plasmazellenherkunft wird als ungelöst betrachtet; ob die Lymphocyten bewegungsfähig und imstande sind, aus den Blutgefäßen resp. aus den Lymphbahnen auszuwandern, kann diese zelluläre Analyse der Krebsimmunitätsreaktionen nicht entscheiden; man wird trotzdem durch die verschiedenen Experimente verstehen, wie und warum es, meiner Meinung nach, im Bereich der Möglichkeit liegt.

sprechen, jedoch mit dem Unterschied, daß die ersten von histiogenem und hämatogenem, die zweiten nur von histiogenem Ursprung sind.

In einer folgenden Arbeit hat Maximow[1]) über das lockere Bindegewebe der Ratte berichtet, bei dem er folgende Elemente beschreibt: 1) Fibroblasten, 2) Wanderzellen, 3) Clasmatocyten, 4) Fettzellen, 5) Mastzellen, 6) polymorphkernige Leukocyten.

Die Fibroblasten, die Wanderzellen und die Fettzellen haben denselben Charakter, wie die gleichgenannten vom Kaninchen.

Die Clasmatocyten sind auch nicht im wesentlichen von denen des Kaninchens verschieden; Maximow glaubte aber damals, daß bei der Ratte im Protoplasma dieser Zellen besondere färbbare Körnchen fehlten.

Die Mastzellen sind durch die Anwesenheit von spezifischen, mit basischen Anilinfarben metachromatisch färbbaren Körnchen charakterisiert.

Die polymorphkernigen Leukocyten sind schon normalerweise bei der Ratte, und, wie wir sehen werden, auch bei der Maus im Bindegewebe zu finden; sie sind mit den gleichgenannten des Blutes identisch, scheinen nur etwas größer zu sein.

In den entzündlichen Prozessen spielen nach Maximow die Polyblasten auch bei der Ratte eine sehr wichtige Rolle.

Der Verf. aber sagt, daß er niemals in der Narbenbildung bei diesem Tier wirkliche Plasmazellen beobachtet hat.

Vor kurzem hat Maximow[2]) eine besondere Arbeit über die Zellformen des lockeren Bindegewebes im normalen Zustand veröffentlicht. In dieser Arbeit kommt Maximow wieder auf die Nomenklatur der Bindegewebselemente zurück und faßt kurz die Beteiligung der verschiedenen Zellen an den entzündlichen Neubildungsprozessen zusammen. Schon normalerweise sind nach Maximow im Bindegewebe von allen Säugern folgende Elemente zu unterscheiden: 1) Fibroblasten, 2) Mastzellen, 3) ruhende Wanderzellen, 4) kleine amöboide Wanderzellen, 5) Plasmazellen, 6) eosinophile Zellen, 7) Fettzellen.

Die Fibroblasten sind wieder die gewöhnlichen Bindegewebszellen. Bei der Entzündung fangen sie schon in sehr frühen Stadien zu wuchern an, aber als verhältnismäßig hoch spezifisch differenzierte Elemente können sie nur ihresgleichen produzieren und dabei bewahren sie fortwährend mehr oder weniger vollkommen ihren morphologischen Habitus.

Die Mastzellen sind die durch spezifisch metachromatisch färbbare Körner charakterisierten Elemente. Bei dem entzündlichen Prozeß werden die Mastzellen gleich am Anfang durch die Polyblasten zerstört und zerfressen, wobei die spezifischen Granula auf dem Wege der Phagocytose in

---

1) Maximow, Bindegewebsneubildung und Veränderung der Mast- und Fettzellen bei der weißen Ratte. Zieglers Beitr., Bd. 35, 1904.

2) Maximow, Ueber die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 67, 1906.

das Protoplasma der Polyblasten gelangen. Ranviers Clasmatocyten der Amphibien sind für Mastzellen zu halten.

Die ruhenden Wanderzellen entsprechen den Ranvierschen Clasmatocyten der Säuger und sind nicht mit den echten Mastzellen zu verwechseln. Um Verwirrung zu vermeiden, glaubt Maximow, es sei vorteilhaft, den Namen Clasmatocyt nicht mehr zu brauchen, und die Bezeichnung ruhende Wanderzellen, als passende Benennung für die obengenannten Clasmatocyten der Säuger vorzuschlagen. Es ist hier zu betonen, daß nach Maximow die „Cellules Rhagiocrines" von Renaut[1]) nichts anderes als ruhende Wanderzellen sind. Bei der Entzündung runden sich die ruhenden Wanderzellen ab, werden wieder mobil und wandeln sich in große, amöboide phagocytäre Zellen, die Polyblasten, um. Ihre Zahl im Gewebe ist beschränkt; Vermehrung kommt zwar vor, aber sie können doch nicht in kürzester Zeit die nötige Quantität von Zellen erzeugen und deswegen emigrieren sie sofort bei Beginn der Entzündung aus den Gefäßen zahlreiche junge, indifferente Zellen, die Lymphocyten. Im Gewebe vergrößern sie sich rasch, schließen sich den ehemaligen ruhenden Wanderzellen als vollkommen gleichwertige Elemente an, und verwandeln sich also ebenfalls in Polyblasten. Die Kategorie der Polyblasten ist in dieser Weise viel besser begrenzt.

Die kleinen amöboiden Wanderzellen entsprechen in Form und Größe des Kerns und des Protoplasmas den Lymphocyten des Blutes. Normalerweise sind sie in der Umgebung der Gefäße und zwischen den Fettzellen vorhanden.

Die Plasmazellen „zeichnen sich aus durch ihre rundliche Form, durch das scharf konturierte, mit basischen Anilinfarben dunkel färbbare Protoplasma ohne distinkte Körnelung, durch einen zentralen hellen, die Zentrosomen enthaltenden Hof und den exzentrischen kleinen runden dunklen Kern". Bei der Entzündung und im Narbengewebe haben die echten Plasmazellen besondere unbekannte Funktionen zu verrichten und sind, vielleicht gerade in der Folge ihrer hohen speziellen Differenzierung, unfähig, sich in fixe Elemente zu verwandeln. Sie können sich zwar mitotisch teilen, verfallen aber schließlich der Atrophie.

Die Maximowschen eosinophilen Zellen entsprechen den gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten, den Pseudoeosinophilen, sowie den echten Eosinophilen.

Welche von all diesen Benennungen (leukocytoide Zellen, Makrophagen, Clasmatocyten, „Cellules Rhagiocrines", ruhende Wanderzellen, kleine amöboide Wanderzellen, Polyblasten usw.) sind nun für unseren Zweck — die größte mögliche Klarheit in der Beschreibung der Untersuchungen zu erreichen — die am besten geeigneten?

---

[1]) Renaut, Compt. rend. Soc. de Biol., T. 56, 1904; T. 57, 1905.

Was die Fibroblasten, die Mastzellen und die Fettzellen betrifft, sind sie die besser charakterisierten und wohlbekannten Elemente und braucht man für sie keine neuen Wörter anzuwenden. Die Benennung „ruhende Wanderzellen“ statt „Clasmatocyten“ scheint mir sehr annehmbar, indem hierbei eine bestimmte Gruppe von Elementen genauer charakterisiert ist. Es wäre andererseits in einzelnen Fällen nötig, „Clasmatocyten der Säuger“ zu sagen. Auch die Benennung kleine amöboide Wanderzellen wäre in Gebrauch zu bringen; da aber schon nach Maximow diese Elemente den Lymphocyten entsprechen, scheint es mir zweckmäßig — wie neulich Weidenreich[1]) — die alte Benennung Lymphocyten beizubehalten. Ich fasse vorläufig unter diesem Namen alle die einkernigen Lymphocyten (kleine Lymphocyten, große und kleine mononukleäre Leukocyten) zusammen.

Für die Maximowschen eosinophilen Zellen ziehe ich vor, den alten Namen polymorphkernige Leukocyten zu brauchen; das Wort „eosinophilen“ möchte ich gerne für die echten eosinophilen körnchentragenden Elemente beibehalten.

Was die Plasmazellen betrifft, habe ich zu der oben erwähnten Maximowschen Definition nichts hinzuzufügen. Ich betone nur, daß ich normalerweise im Subkutanbindegewebe von jungen und alten Mäusen Elemente, die als Plasmazellen gedeutet werden könnten, nie beobachtet habe. Ich habe dieselben in der Nähe der Gefäße und der Nerven, zwischen den Fettzellen, in den Umgebungen der Mamma, zwischen den Muskelfasern erfolglos gesucht.

Die Benennung „Polyblasten“ möchte ich nicht gern gebrauchen; obwohl wir aus der ganzen Untersuchungsreihe sehen werden, daß bei Neubildung von Bindegewebe die Auswanderung von Blutelementen sehr schwer zu leugnen ist, und daß es logisch und richtig scheint, die aus dem Blut in den ersten Stunden des pathologischen Prozesses emigrierten

---

1) Weidenreich, Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukocyten — Lymphocyten — des Blutes und der Lymphe. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 7, 1909.

Lymphocyten, und die wieder mobil gewordenen ruhenden Wanderzellen in eine einzige Gruppe von Elementen zu fassen, ist trotzdem, meiner Meinung nach, für diese Gruppe von Zellen das Wort Polyblasten nicht mehr in Anwendung zu bringen. Tatsächlich ist es, wie schon erwähnt, von mehreren Autoren bald in einem breiteren, bald in einem engeren Sinne gebraucht worden. Ich werde also die oben erwähnten, teils von histiogenem, teils von hämatogenem Ursprung stammenden Elemente ganz einfach als Wanderzellen bezeichnen. Dieses Wort wurde schon in demselben Sinne von Bashford und Murray in ihren Untersuchungen über „The source of the constituent elements of new growths“ benutzt.

Ich will hier noch hinzufügen, daß ich in diese Gruppe der Wanderzellen die sogenannten Makrophagen nicht einschließe. Auf Grund von eigenen Versuchen bin ich geneigt zu glauben, daß diese Zellen nur von histiogener Herkunft sind. Meine Untersuchungen sind aber darüber noch nicht vollständig, so daß ich vorläufig diese Frage unentschieden lassen will. Unter dem Namen „Makrophagen“ verstehe ich natürlich nicht alle die verschiedenen Zellen, die unter wechselnden Bedingungen phagocytäre Eigenschaften annehmen können, sondern eine bestimmte Gruppe von Elementen, welche durch verhältnismäßig kleine, im allgemeinen mehr oder weniger rundliche Kerne, feinnetziges Protoplasma charakterisiert sind. Diese Elemente sind schon mehrmals von verschiedenen Autoren abgebildet, vor kurzem auch von Bashford und Murray auf p. 44—59 des II. „Report of the Imperial Cancer Research Fund“; die Autoren haben auch die Benennung „Makrophagen“ in dem oben gesagten, beschränkten Sinne gebraucht.

Durch das schon Gesagte kann ich meine eigenen Beobachtungen über das lockere Bindegewebe der normalen erwachsenen Maus sehr kurz zusammenfassen.

Die bestcharakterisierten Formen sind die gewöhnlichen Bindegewebszellen, die Fibroblasten (Fig. 1); ihr Kern, groß und platt, ist im allgemeinen oval, selten rundlich, mit feinen, ganz glatten Konturen; im Kerninnern sind feine, regel-

mäßig verteilte staubförmige Chromatinpartikelchen, und einige ziemlich deutliche Nukleolen. Schnitte von alkoholfixierten und nicht eingebetteten Stücken lassen die mannigfaltigen Ausläufer und die Protoplasmagrenze besser erkennen; die Ränder des Zelleibes bleiben aber gewöhnlich derart blaß, daß ihre genauen Konturen nicht zu definieren sind. Der dünne, glatte Zelleib scheint, besonders in der Umgebung des Kernes, eine feinnetzige Struktur zu besitzen. In Azurpräparaten sieht man noch im Protoplasma eine sehr feine blasse Körnelung. Bei Profilansicht erscheinen die Fibroblasten als spindelförmige Zellen und können leicht mit Endothelzellen verwechselt werden (Fig. 2). In der Umgebung der Gefäße und der Nerven, beim Uebergang des subkutanen Bindegewebes in das Cutisgewebe verlieren sehr oft die Fibroblasten ihr typisches Aussehen, und können unregelmäßige eckige, kleinere Formen annehmen.

Die ruhenden Wanderzellen (Clasmatocyten der Säuger) sind, meiner Erfahrung nach, bei der Maus nicht so leicht wie beim Kaninchen zu erkennen; selten habe ich Elemente mit einer deutlichen, in Methylenblaupräparaten grünlichblau, in Azurpräparaten tiefblau färbbaren Protoplasmakörnelung gesehen; Beispiele sind mit Mühe hier und dort zu finden; eines von solchen ist in Fig. 3a abgebildet. Sehr oft dagegen kommen Elemente vor, von welchen man mit bestem Willen nicht sagen kann, ob sie ruhende Wanderzellen oder Fibroblasten sind (Fig. 2 *ruh. Wz.?*). Der Kern ist im Vergleich mit den Fibroblasten kleiner, rundlicher und schärfer konturiert; im Kerninnern befinden sich gröbere Chromatinpartikelchen, die eine größere Affinität für die Farbstoffe besitzen. Der Zelleib kann sehr unregelmäßig geformt sein; sehr oft auch im subkutanen Bindegewebe habe ich kleine Formen gefunden, deren Protoplasma mit kurzen, plumpen Vorsätzen versehen ist (Fig. 3b, c, d, e). Ich habe auch diese Elemente den ruhenden Wanderzellen zugerechnet.

Von diesen Formen kommt man allmählich zu anderen, die noch kleinere, dunklere Kerne besitzen und deren Zelleib viel weniger ausgebreitet ist (Fig. 4 *a* und *a'*). Der scharf konturierte Kern enthält stark färbbare, unregelmäßig geordnete Chromatinpartikelchen verschiedener Größe und hat im allge-

meinen eine ziemlich rundliche Gestalt. Daneben findet man auch Zellen, deren Kern zwar unregelmäßig oder nierenförmig gebogen ist (Fig. 4 *b*, *c*, *c'*). Die Protoplasmastruktur dieser Zellen scheint auch feinnetzig zu sein und weist übrigens unregelmäßige Vorsprünge auf. Die oben beschriebenen Elemente sind ohne weiteres als Lymphocyten (kleine amöboide Wanderzellen Maximows) aufzufassen; sie sind bei der Maus nur als spärliche Exemplare im echten subkutanen Gewebe zu finden; in etwas größerer Menge kommen sie in der Nähe der Gefäße, der Nerven und im Stützgewebe der Mamma, bei Uebergang des subkutanen Bindegewebes in das Cutisgewebe, vor.

Ueber die Mastzellen der Maus (Fig. 2 *Mz*) habe ich nicht viel Neues zu sagen, dieselben sind in keiner Weise von denen der Ratte verschieden.

Die polymorphkernigen Leukocyten sind bei der Maus schon im normalen Bindegewebe in außerordentlicher Menge vorhanden (Fig. 2 *pl. Lkc*). Ihr Kern ist in verschiedener Weise gebogen, manchmal scheint er einen geschlossenen Ring zu bilden; im Kerninnern befinden sich feine Chromatinpartikelchen und einige etwas größere Granula, die kaum als Nukleolen gedeutet werden können. In Mbl.-, Az.- und Eh.-Präparaten tritt der Zelleib als eine dünne, zarte, sehr wenig gefärbte, den Kern enthaltende Lamelle hervor; in Z.G.-Präparaten ist er, da die sehr feine, staubartige, spezifische Körnelung leicht rosa erscheint, besser sichtbar.

Echte eosinophile Leukocyten habe ich im normalen Bindegewebe der Maus nicht gefunden.

Die Fettzellen der Maus sind mit denen des Subkutangewebes der Ratte identisch; die Fettzellen besitzen einen ziemlich großen, im allgemeinen rundlichen Kern, welcher einige große Nukleolen und staubartige Chromatinpartikelchen enthält; das Protoplasma ist durch eine sehr ausgeprägte netzartige Struktur bemerkenswert (Fig. 5).

Die Plasmazellen, die Makrophagen, die Wanderzellen sind normalerweise im Subkutanbindegewebe der Maus nicht vorhanden.

Bindegewebselemente von progressiv wachsenden Tumoren (Carcinomen).

A. Frühstadien.

Was die erste Gruppe von Versuchen betrifft, blieb mir nur übrig, die schon von Bashford, Murray und Cramer[1]), sowie die von Russell[2]) in demselben Sinne gemachten Beobachtungen noch einmal einer Kontrolle zu unterziehen.

Bashford, Murray und Cramer haben die Veränderungen, welche in den geimpften Carcinombruchstückchen und im umliegenden Gewebe vorkommen, von 2 Stunden an bis zu mehreren Tagen nach der Impfung verfolgt. Schon in den ersten Stadien haben die Verf. eine starke Einwanderung von polymorphkernigen Leukocyten in der direkten Umgebung der Implantation beobachtet. Nach 15 Stunden aber entfernen die polymorphkernigen Leukocyten sich von den gesunden Teilen des Tumors und sammeln sich in den Zwischenräumen des Stroma und da, wo nekrotisches Gewebe zu finden ist. Ungefähr zu derselben Zeit haben die Verf. in den umliegenden Bindegewebszellen die ersten Proliferationserscheinungen beobachtet; die Zellen traten etwas kürzer und dicker hervor, die Kerne nahmen eine elliptische Form an und endlich teilten sie sich amitotisch; den amitotischen folgten bald mitotische Teilungen und in dieser Weise vermehrte sich die Zahl der Bindegewebszellen sehr rasch. Dieselben drangen danach in den Tumor hinein, während das mit der Greffe überpflanzte Stroma nach und nach zugrunde ging. Ungefähr am 8. Tage war der ganze Prozeß beendet; einige von den neuen Bindegewebselementen schienen eine phagocytäre Funktion auszuüben und waren von zellulären Trümmern überfüllt; andere nahmen eine etwas mehr langgestreckte Form an, und gewannen wieder ihren ursprünglichen Charakter. Diese Versuche wurden durch Russell bestätigt. Er hat auch in den ersten Stunden die starke Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten und ihr folgendes Ansammeln in den nekrotischen Teilen der Greffe, ferner in dem degenerierenden alten Stroma beobachtet. Nach Russell wandern zusammen mit den polymorphkernigen Leukocyten auch Lymphocyten in die Greffe hinein, und am zweiten Tage sind in den Spalten des geimpften Tumors auch Polyblasten sichtbar. In den folgenden Tagen aber verschwindet allmählich der größte Teil der polymorphkernigen Leukocyten sowie der Polyblasten; das alte Stroma

---

1) E. F. Bashford, J. A. Murray and W. Cramer, Source of the constituent Elements of new Growths obtained by artificial Propagation. (II. Scientific Report of the Imp. Canc. Research Fund, Part II, London, Taylor & Francis, 1905.) — Stroma is a specific reaction on the part of the Host, Ibidem.

2) B. R. G. Russell, The Nature of the Resistence to the Inoculation of Cancer. III. Scientific Report, 1908, p. 341.

degeneriert und an seiner Stelle tritt eine starke fibroblastische Reaktion auf, von welcher das Stützgewebe des neuen Tumors sich entwickelt.

Andere Arbeiten, welche in Details die Bildung des neuen Stroma bei gut wachsenden Tumoren der Mäuse verfolgen, sind meines Wissens nach, außer dem Aufsatz von Löwenthal und Michaelis[1]), in diesen letzten Jahren nicht erschienen.

Es ist an dieser Stelle zu bemerken, daß alle Autoren, welche experimentell über die Krebsfrage gearbeitet haben, annehmen, daß im allgemeinen das überpflanzte Stroma zugrunde geht; nur in gewissen Fällen ist angenommen, daß einzelne Elemente des alten Stroma fortleben können, und in Beziehung mit der Entstehung von Mischtumoren und von Sarkomen gebracht worden[2]). In den von mir untersuchten Frühstadien habe auch ich eine allmähliche Degeneration der mit dem Tumor überpflanzten Bindegewebselemente beobachtet.

Meine eigenen Versuche wurden besonders mit den Carcinomen 27 und 63 des Bashfordschen Laboratoriums angestellt. Vom ersteren (27) habe ich kleine Bruchstückchen mit der feinen Hohlnadel in normale Mäuse geimpft; vom zweiten (63) wurden mit derselben Methode größere Stückchen in Mäuse, die 15 Tage vorher mit 0,1 ccm desselben gefrorenen und zerriebenen Materials behandelt waren, inokuliert. Für jedes Experiment habe ich 20 Tiere gebraucht; dieselben wurden einmal nach 1, 2, 4, 6, 8 und 11 Tagen, das andere Mal nach 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Tagen getötet, und das Material in verschiedenen Flüssigkeiten fixiert. Tumor 63 ist in entsprechenden Zeiträumen viel rascher gewachsen, was zum Teil wahrscheinlich den verhältnismäßig größeren transplantierten Stückchen zuzuschreiben ist; histologisch aber habe ich in Serienschnitten der Frühstadien dieser zwei Tumoren keine Verschiedenheit gefunden, so daß ich meine Beobachtungen in einer einzigen Beschreibung zusammenfassen kann.

Das erste in Betracht kommende Phänomen ist die Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten; sie sind in außerordentlicher Menge überall vorhanden, besonders wo nekrotisches Gewebe zu finden ist; sie überfüllen die Zwischenräume der Implantation, die Spalten zwischen dieser und umliegendem Gewebe, erstrecken sich sehr weit von den Tumor-

---

1) Löwenthal und Michaelis, Ueber den Krebs der Mäuse. Zeitschr. für Krebsforschung, 1906, Heft 3.

2) Siehe Haaland, Contributions to the Study of the Development of Sarcoma under Experimental Conditions. The III. Scientific Report of the Imp. Canc. Research Fund, 1908.

zellen weg und sind entweder in kleinen Anhäufungen oder zerstreut zwischen den muskulären Fasern, dem Fett- und Cutisgewebe, vorhanden. Besonders in Z.G.-Präparaten der ersten 24 Stunden lassen viele von denselben die spezifische pseudoeosinophile Körnelung leicht erkennen. Echte eosinophile Zellen habe ich in diesen frühen Perioden sehr selten gesehen; später aber, nach dem 4. und 6. Tage, kommen sie in ziemlich großer Menge in der Nähe von erweiterten Kapillaren und von kleinen Blutungen vor [1]) (Fig. 6 *eos.Lkc.*).

Die polymorphkernigen Leukocyten üben unter aseptischen Bedingungen keine sichtbare phagocytäre Tätigkeit aus. Wie die oben erwähnten Autoren habe ich auch eine allmähliche Verminderung ihrer Zahl bemerkt; ungefähr am vierten Tage sind sie verschwunden, welche Zeitperiode im allgemeinen mit der Degeneration des alten Stroma übereinstimmt. Diese Verminderung kann natürlich etwas früher oder später eintreten, je nach der Größe des verpflanzten Stückes und vor allem nach der Quantität des mit der Implantation geimpften nekrotischen Gewebes. Das Verschwinden scheint teils durch aktive Auswanderung, teils aber durch Zerfallen an Ort und Stelle vorzukommen; tatsächlich ist es sehr leicht, besonders nach den ersten 24—48 Stunden, zu beobachten, daß die spezifische Körnelung nicht mehr färbbar, und das Protoplasma nicht mehr sichtbar ist; die Kerne unterliegen den mannigfaltigsten Deformationen, ihre Affinität für die Farbstoffe wird stark verändert, sie zerfallen in strukturlose Stückchen, die endlich

1) In den letzten Jahren, besonders nach den äußerst interessanten Untersuchungen von Stschastnyi, halten viele Autoren für festgestellt, daß die eosinophilen Leukocyten leukocytäre Elemente sind, die auf dem Wege der Phagocytose die Trümmer von zerfallenen Erythrocyten aufgenommen haben; mit anderen Worten die Entstehung der eosinophilen Granulationen wäre in Zusammenhang mit der Hämolyse zu setzen. Es wäre zwecklos, in dieser Arbeit die wichtige Frage der Histogenese der eosinophilen Körnelung zu erörtern, ich möchte aber hervorheben, daß ich in diesen morphologischen experimentellen Untersuchungen über die Krebsimmunität, eosinophile Leukocyten in der Nähe von Blutungen oder Blutkörperchenresten gefunden habe, was mit der oben erwähnten Meinung übereinstimmen könnte. Eine gut zusammengefaßte Literatur darüber ist in der Arbeit von Stschastnyi (Zieglers Beiträge, Bd. 38, 1906) und in der von Weidenreich (Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, 1908) zu finden.

vollständig zugrunde gehen. Eine kleine Zahl der polymorphkernigen Leukocyten bleiben als dauernde Elemente im neuen Stroma, sie scheinen zwar etwas größer zu werden und in stabile Gewebselemente sich umzuändern.

Zwischen den polymorphkernigen Leukocyten findet man schon nach 24 Stunden eine ziemlich große Zahl von kleinen, rundlichen Elementen, die in keiner Weise von den innerhalb der Gefäße enthaltenen Lymphocyten des Blutes, resp. von den gleichgenannten des normalen Bindegewebes verschieden sind. Sie liegen in kleinen Gruppen oder zerstreut in der Masse der polymorphkernigen Leukocyten, sind aber am besten in einer gewissen Entfernung von der Implantation im Fettgewebe und in der Nähe von den Gefäßen zu beobachten. Zu dieser Zeit sind die Lymphocyten von den ruhenden Wanderzellen leicht zu unterscheiden; letztere (die ruhenden Wanderzellen), obwohl sie sich etwas abgerundet haben, treten zwar als ziemlich größere und protoplasmareichere Elemente hervor; später aber, während einige Lymphocyten ihre Form bewahren und als solche an der Peripherie und im Stroma des neuen Tumors bleiben, scheinen andere sich progressiv zu ändern, so daß es schon am zweiten Tage sehr schwer zu sagen ist, ob sie Lymphocyten oder ruhende Wanderzellen sind. Ein solches Phänomen habe ich auch in Experimenten anderer Art, z. B. nach Embryonenhautverpflanzung, beobachtet. Wie in Fig. 40 *Wz.* leicht zu erkennen ist, haben die Kerne sich vergrößert und die verschiedensten Formen angenommen; die Affinität für die Farbstoffe ist auch hier und dort eine andere geworden, so daß die Kerne als dunklere oder hellere heraustreten; im Protoplasma von vielen dieser Zellen ist auch eine ganz feine schwarze, resp. blaue Körnelung zu beobachten, andere endlich scheinen phagocytäre Eigenschaften auszuüben. Diese Elemente, welche nicht mehr als Lymphocyten oder als abgerundete ruhende Wanderzellen zu erkennen sind, entsprechen ganz genau den Maximowschen Polyblasten und den „wandering cells“ von Bashford und Murray; ich werde also für dieselben im folgenden die oben als passend vorgeschlagene Benennung — Wanderzellen — brauchen.

Wie oben erwähnt, unterliegt die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten nach und nach einer Verminderung; die

Lymphocyten dagegen scheinen gleichzeitig sich etwas zu vermehren; diese Vermehrung bleibt jedoch bei gutwachsenden Tumoren in bestimmten Grenzen und ist keineswegs mit den übermäßigen, bei anderen Arten von Experimenten, vorkommenden Anhäufungen von Lymphocyten zu vergleichen.

Was die Fibroblasten betrifft, kann ich im allgemeinen bestätigen, daß besonders nach dem zweiten Tage die Fibroblasten sich isolieren, und die Konturen ihrer Zelleibe besser erkennen lassen; während einige sich verkürzen und abrunden, nehmen andere etwas größere Formen an, ihre Zahl durch amitotische und mitotische Teilungen vermehrt sich sehr rasch; sie treten ungefähr am 4. Tage in die Implantation hinein, wo sie hauptsächlich das Stroma des neuen Tumors bilden. Keine Beschreibung dieser Tatsache kann demonstrativer sein als die Fig. 7, welche eine Reproduktion der S. 348 des III. Scientific Report of the Imp. Canc. Res. Fund in der Arbeit von Russell publizierte Abbildung 3 ist. Damit sollen auch die von Bashford, Murray und Cramer schon im II. Scientific Report, Part II, p. 28 gegebenen Abbildungen 17—20 verglichen werden. In den folgenden Tagen nehmen die Fibroblasten eine gestreckte Form und plattes Aussehen wieder an, und bilden in dieser Weise das eigentliche zarte Stroma des erwachsenen Tumors.

Während die tieferen Teile des Stützgewebes der neuen Geschwulst hauptsächlich durch Fibroblasten gebildet werden, nehmen im Gegenteil an der Bildung der peripherisch liegenden Bindegewebsschichten die ruhenden Wanderzellen einen ziemlich bedeutenden Anteil. Ich habe mich davon überzeugt, indem ich meine eigenen und vergleichsweise die Russellschen Präparate untersucht habe. In der Tat sind in der Peripherie der neuen Tumoren zwischen den Fibroblasten, den polymorphkernigen Leukocyten und den gebliebenen oben erwähnten Lymphocyten, durch die starke Färbung der Kerne und durch die feine schwarze resp. tiefblaue Körnelung auch ruhende Wanderzellen zu erkennen. Ein Teil der letzteren scheint durch progressive Veränderungen der erwähnten Wanderzellen zu entstehen, ein anderer Teil aber auch durch die Proliferation der schon im Bindegewebe normalerweise existierenden

ruhenden Wanderzellen. Zwar findet man schon am 2. Tage im Bindegewebe, besonders in der Nähe von Gefäßen und in einer gewissen Entfernung von dem geimpften Material einige in Mitose begriffene Elemente, welche nur als ruhende Wanderzellen gedeutet werden können. Meine Abbildungen 31 und 38 können sehr gut als Beispiel dieser Tatsache, obwohl sie nicht aus Präparaten von progressiv wachsenden Tumoren abgebildet sind, dienen, da dieses Phänomen bei allen Experimenten vorkommt.

Ueber die Bildung des neuen Stromas habe ich nur hinzuzufügen, daß ungefähr am 8. Tage in den tieferen Teilen der schon gut entwickelten Tumoren charakteristische Makrophagen in kleiner Zahl zu erkennen sind. Die Form der Kerne und die feinnetzige Struktur ihres Protoplasmas verhindern irgend eine Verwechselung. Diese Makrophagen liegen besonders in der Nähe von kleinen Blutungen, die speziell bei Tumor 63 schon zu dieser Zeitperiode zu erkennen waren.

Kommen bei Frühstadien von progressiv wachsenden Tumoren Plasmazellen vor? Bis zum 8. Tage glaube ich die Anwesenheit von Plasmazellen ausschließen zu können. In den folgenden Tagen aber sind sie in kleinen, spärlichen Anhäufungen zu finden. Zu dieser Zeitperiode aber kann man nicht mehr eigentlich von Frühstadien, sondern von vollständig entwickelten obwohl kleinen Tumoren sprechen. Ich halte also für zweckmäßig, über die Anwesenheit von Plasmazellen in der folgenden Analyse der Bindegewebselemente von vollständig entwickelten Carcinomen zu berichten.

Was die Gefäßbildung bei Frühstadien betrifft, habe ich den oben erwähnten Beobachtungen von Bashford, Murray und Cramer nichts Neues hinzuzufügen.

B. Vollständig entwickelte Tumoren.

Für diese Versuche bediente ich mich besonders der Tumoren 63 und 27, von welchen, wie von allen anderen, in der Sammlung des Laboratoriums Serienpräparate aller aufeinanderfolgenden Generationen vorhanden sind. Einzelne Präparate von spontanen, mehr oder weniger stromareichen Carcinomen habe ich sehr oft im Institut Gelegenheit gehabt zu untersuchen.

Abgesehen von der anatomischen Anordnung und dem Reichtum des Bindegewebes, sind die Befunde immer dieselben. Bei vollständig entwickelten Carcinomen der Mäuse sind in erster Linie die Elemente des normalen Subkutangewebes zu finden; die Fibroblasten bilden die Hauptmasse des Stromas und der peripherisch liegenden Bindegewebsschichten. Manchmal findet man hier und dort Exemplare, die durch ihren größeren Umfang und durch den besser konturierten Zelleib bemerkenswert sind; selten habe ich Fibroblasten, die auf dem Wege waren, sich mitotisch zu teilen, gefunden (Fig. 8 *Fbl.*).

Die ruhenden Wanderzellen sind in größerer Menge als im normalen Bindegewebe vorhanden; sie sind durch die ganz feine, schwarz resp. tiefblau im Protoplasma liegende Körnelung leicht zu erkennen (Fig. 8 *ruh. Wz.*). Der Zelleib scheint sehr oft stärker entwickelt zu sein und ist auch viel schärfer konturiert. Die ruhenden Wanderzellen treten besonders, wie auch die großen Fibroblastenformen, in den peripherischen Bindegewebsschichten hervor, was wahrscheinlich im Zusammenhang mit der für den progressiv entwickelten Tumor notwendigen Bildung von neuem Stützgewebe zu setzen ist.

Was die polymorphkernigen Leukocyten betrifft, habe ich dem über die Frühstadien oben Gesagten nichts hinzuzufügen.

Die Zahl der Lymphocyten (kleine amöboide Wanderzellen) scheint im Gegenteil im Vergleich mit dem normalen Bindegewebe sich vermehrt zu haben (Fig. 8 *Lmc.*); in den progressiv sich entwickelnden Teilen bilden sich tatsächlich immer neue Kapillaren und kleine Gefäße, in deren Umgebung wieder Lymphocyten vorhanden sind. Wie bekannt, beobachtet man fast in allen Mäusetumoren sehr oft kleine oder große Blutungen und es ist möglich, daß dadurch auch neue lebendige Lymphocytenformen im Gewebe vorkommen können; es wäre endlich kaum denkbar, daß ein Carcinom, d. h. vom mechanischen Standpunkt ein außerordentlich großer Fremdkörper, im Subkutangewebe sich entwickeln könnte, ohne irgendwelche lymphocytäre Reaktion hervorzurufen.

Uebergangsformen zwischen den Lymphocyten und den ruhenden Wanderzellen sind zu finden, nicht aber in so reichlicher Menge, wie aus den Beobachtungen über die Frühstadien zu erwarten wäre.

Im Stroma von vollständig entwickelten Carcinomen habe ich sehr oft Mastzellen gefunden. Schon Bashford, Murray und Cramer bemerkten in der oben erwähnten Arbeit, daß an der Peripherie der geimpften Bruchstückchen Mastzellen vorhanden sind; diese sind aber im Gewebe präexistierende Elemente und scheinen keinen Teil an der Bildung des neuen Stromas zu nehmen. Ich habe dasselbe beobachtet, möchte aber hinzufügen, daß ungefähr am 8. Tage nach der Transplantation, in den ziemlich tiefen Teilen des Stützgewebes des neugebildeten Tumors, Mastzellen zu finden sind und im Stroma von vollständig entwickelten Tumoren (Carcinomen) wieder vorkommen ohne irgendeine Veränderung an ihrem normalen Aussehen erkennen zu lassen. Ich habe mit großer Sorgfaltig untersucht, ob Teilungsphasen bei Mastzellen hervortreten, aber erfolglos. Ich wäre also geneigt zu denken, daß sie die präexistierenden Bindegewebselemente sind, welche entweder durch aktive Bewegung ins Tumorstroma eintreten, oder durch neue Carcinomsprossen passiv umwachsen werden können und lange Zeit unzerstört im Stützgewebe des sich neu bildenden Carcinoms bleiben.

Bei gut entwickelten Tumoren sind noch Plasmazellen vorhanden; ihre Zahl ist im allgemeinen klein und sie liegen gewöhnlich in kleinen Anhäufungen mit Lymphocyten vermischt. Um sich eine richtige Idee ihrer Lage zu machen, ist die in diesem Institute jahrelang gebrauchte Methode der Materialkonservierung am besten geeignet. Wie schon Bashford und seine Mitarbeiter vielmals betont haben, wird in diesem Laboratorium von jedem Tumor eine durch die größte Breite ausgeschnittene Scheibe für histologische Untersuchungen fixiert und eingebettet. Die Schnitte werden immer in Serien gemacht und stellen in dieser Weise optische Sektionen des ganzen Tumors dar; man findet sich so im bestmöglichen Zustand, um über die verschiedenen Einzelheiten zu urteilen: in so hergestellten Serienschnitten ist leicht bei kleinen Vergrößerungen zu bemerken, daß es hier und dort, abgesehen von in Nekrose zerfallenen Tumorteilen, Stellen gibt, wo die Färbbarkeit des Parenchyms vermindert und das Stützgewebe viel mehr als in den gesunden Teilen des Tumors ausgebreitet ist. Man findet in diesen Punkten bei stärkeren Vergrößerungen

die kleinen Anhäufungen von Plasmazellen und Lymphocyten. Es ist dagegen nötig, mehrere Präparate zu untersuchen, um im Stroma der gesunden, wohlentwickelten Tumorteile vereinzelte zweifelhafte Exemplare von Plasmazellen zu finden. Ein meiner Meinung nach sehr schönes Beispiel dieser Tatsache bildet die Fig. 9, welche einen vollständigen optischen Schnitt mit umliegendem Fett- und Bindegewebe des Carcinoms 27, 11 Tage nach der Impfung, darbietet. Während auf der einen Seite die Carcinomzellen sehr schön zu wachsen scheinen resp. sehr gut färbbar sind und die Bindegewebselemente nur eine ganz feine Schicht bilden, ist auf der anderen Seite das Parenchym teilweise degeneriert resp. seine Affinität für die Farbstoffe sehr vermindert, und hier bilden die Bindegewebszellen eine mehr verbreitete Zone. Die Beobachtung der Präparate unter stärkerer Vergrößerung ließ auf der degenerierten Seite ganz kleine Anhäufungen von Plasmazellen und Lymphocyten erkennen.

Wie oben erwähnt, habe ich für die Untersuchungen über Frühstadien immer vollständige Serien gebraucht; auf diese Weise wurde es leicht, die in Fig. 9 abgebildete Degeneration, resp. schlecht färbbare Parenchymstelle und die plasmazellulären und lymphocytären kleinen Anhäufungen durch mehrere Schnitte zu verfolgen. Nach und nach verkleinerte sich die in Betracht kommende Stelle und wurde allmählich von gesundem Parenchym ersetzt, gleichzeitig aber verschwanden auch die genannten plasmacellulären und lymphocytären Anhäufungen. Dieselbe Tatsache habe ich in Serienschnitten des Carcinom 63, obwohl in nicht so deutlicher Weise, wahrgenommen. Ich wäre also geneigt, *die beschriebene Anwesenheit von Plasmazellen und Lymphocyten in Zusammenhang mit Punkten von partieller Spontanheilung zu setzen*. Ueber das Vorkommen von einem solchen Phänomen bei Mäusen sind, glaube ich, alle Autoren einig; auch kann man sich davon leicht durch Beobachtung von regelmäßig in bestimmten Zeitperioden aufgenommenen Silhouetten gut gewachsener Tumoren überzeugen; man sieht, wie sehr oft dieselben nach einer gewissen Richtung hin sich zu entwickeln fortfahren, während andere Teile allmählich kleiner werden und endlich verschwinden.

Ich wollte nur hervorheben, daß Punkte von partieller Spontanheilung in Beziehung zu einer bestimmten zellulären Reaktion zu stehen scheinen.

Bei gut entwickelten Tumoren habe ich nur selten in der Nähe von mehr oder weniger kleinen Blutungen Makrophagen gefunden.

Riesenzellen habe ich nie beobachtet, möchte aber nicht absolut ausschließen, daß sie an partiellen Heilungsstellen vorkommen können.

Die spontane Heilung.

In den Arbeiten der verschiedenen Autoren, die sich experimentell mit der Krebsfrage beschäftigt haben, ist es wiederholt betont worden, daß Mäusecarcinome spontan heilen und vollständig verschwinden können, und daß nachher die Tiere gegen eine zweite Impfung desselben Tumors resistent resp. immun sind.

Nach dieser Richtung hin sind, meines Wissens nach, die bis jetzt gemachten Versuche sehr spärlich. Gaylord, Clowes und Baeslack erwähnen in einer vorläufigen Mitteilung [1]) über die Anwesenheit eines Immunstoffes in spontan geheilten Krebsmäusen, daß die histologische Untersuchung spontan zurückgehender Tumoren eine Bindegewebswucherung mit verbreiteten rundzelligen Infiltrationen zeigt. Eine genauere Beschreibung der Prozesse bei der Spontanheilung wurde von Bashford [2]) und von Bashford, Murray und Cramer [3]) gegeben. Die letzten Autoren haben eine Bindegewebsüberwucherung rings um den Tumor, sowie in seinen tieferen Teilen, gefunden: „Mehrere Alveolen waren vom Stroma durch einen mit Makrophagen gefüllten Spalt abgetrennt. Hier und dort konnten noch lebendige Zellen im verdichteten Bindegewebe und zwischen polynukleären Riesenzellen gesehen werden". Die Verf. erinnern noch an das Vorkommen von Blutungen. Diese Erscheinungen sind nach den Verf. nicht von denen, welche bei der Behandlung von Mäusetumoren mit Radium oder mit einer radioaktiven Lösung, oder auch mit einer toxischen Dose

---

1) Gaylord, Clowes and Baeslack, Preliminary Report on the presence of an immune body in the Blood of Mice spontaneously recovered from Cancer etc. Medical News, Jan. 14, 1905.

2) Bashford, The Growth of Cancer. Transactions of the Medical Society of London, March 13, 1905. (Discussion.)

3) Bashford, Murray and Cramer, Action of Radium on transplanted Mouse Tumours and its relation to the spontaneous arrest of their Growth. Second Scientific Report, April 1905.

von Adrenalin auftreten, zu unterscheiden. Gaylord und Clowes[1]) haben nachher wieder dieselbe Frage behandelt. Sie haben auf das häufige Vorkommen von Spontanheilungen, sowie auf die Verhältnisse zwischen Größe der Tumoren und Heilungsmöglichkeit spezielle Aufmerksamkeit gelenkt. Vom histologischen Standpunkt beschreiben sie nochmals die starke Bindegewebswucherung, die rundzellige Infiltration, die Anwesenheit von Blutungen, die durch Verschmelzung der atrophischen Epithelelemente vorkommende Bildung von Pseudoriesenzellen, endlich die Einwanderung von neuen Kapillaren in das proliferierte Gewebe.

Ich habe das Phänomen der Spontanheilung nochmals studiert, und besonders die Natur der von den erwähnten Autoren beobachteten rundzelligen Infiltration, sowie das Verhältnis zwischen den verschiedenen Bindegewebselementen, die an diesem Prozeß teilnehmen, festzustellen versucht.

Meine Versuche wurden am Anfang mit Carcinomen 27, 32, 65, Borrels und Jensens Tumor, in welchem der Resorptionsprozeß ziemlich weit vorgeschritten war, angestellt. Obwohl die Neubildungen makroskopisch noch einen gewissen Umfang hatten (3—5 mm Durchm.), waren von Parenchym nur vereinzelte Inseln zu finden; ein üppiges Reaktionsgewebe bildete die übrige Tumormasse. Von den erhaltenen Carcinomzellen schienen einige in keiner Weise verändert zu sein; der Kern und das Protoplasma hatten ihre eigentliche Struktur, sowie ihre Färbbarkeit bewahrt; die Zellgrenzen waren noch scharf konturiert (Fig. 11 a), hier und dort, obwohl sehr selten, konnte man auch unzweifelhafte Mitosen finden. Die meisten Carcinomelemente fanden sich aber in mehr oder weniger vorgeschrittenen Degenerationsphasen; sie hatten im ganzen an Umfang verloren, die Kernstruktur war nicht mehr deutlich sichtbar, das Protoplasma ließ kleine Vakuolen bemerken, während seine Grenzen sehr oft unregelmäßig geworden waren; an einigen Stellen fand man kleine Gruppen von 3, 4 oder mehreren Zellen, die eine zusammengeklebte Masse gebildet hatten (Fig. 11 b).

In Präparaten von Carcinomen, die auch makroskopisch etwas weiter zurückgegangen waren (2—4 mm Durchm.), beobachtete man noch, besonders in den zentralen Teilen, Parenchymreste, deren Elemente aber in einem noch weiter

1) Gaylord and Clowes, On spontaneous Cure of Cancer. Surg. Gyn. and Obst., Vol. 2, No. 6, June 1906.

vorgeschrittenen Degenerationsstadium sich befanden; die Kerne traten dunkler und kleiner als in Kontrollpräparaten von entsprechend gut entwickelten Tumoren hervor; im Kerninnern konnte man kaum die gewöhnliche Chromatinanordnung erkennen; das Protoplasma hatte nur am Rande eine gewisse Färbbarkeit behalten, so daß es als eine feine durchsichtige, den Kern enthaltende Hülle, sich zeigte; auf mehreren Stellen waren trotz der so weit vorgeschrittenen Degeneration die Zellgrenzen noch deutlich erkennbar durch die etwas mehr gefärbten Ränder (Fig. 12). Die in dieser Weise degenerierten Carcinomzellen sind mit den gewöhnlichen strukturlosen nekrotischen Massen nicht zu verwechseln; die beiden Bilder können jedoch eins neben dem anderen existieren. Ob es sich um Vorstadien der Nekrose handelt, und in welcher Beziehung die jetzt beschriebene langsame Degeneration der Carcinomzellen mit der Krebsimmunitätsfrage stehen kann, werde ich in der Zusammenfassung meiner Beobachtungen in Diskussion bringen.

Bei Carcinomen in vorgeschrittenem Stadium von Resorption (1—2 mm Durchm.) findet man gewöhnlich keine Spuren von Carcinomzellen.

Was das Reaktionsgewebe betrifft, werde ich auch hier der Klarheit halber, die verschiedenen Bindegewebselemente einzeln betrachten.

Die polymorphkernigen Leukocyten spielen bei der Spontanheilung nur eine untergeordnete oder gar keine Rolle; phagocytäre Eigenschaften scheinen sie auch bei der Resorption nicht auszuüben.

Eosinophile Leukocyten habe ich in verschiedenen Präparaten, obwohl nicht in großen Mengen, auch bei der Spontanheilung bemerkt; sie treten besonders da, wo kleine Blutungen vorgekommen sind, hervor (Fig. 10).

Die Lymphocyten (kleine ruhende Wanderzellen) bilden bei zurückgehenden Carcinomen die Hauptmasse des Reaktionsgewebes. In Tumoren, welche für die histologische Untersuchung zusammen mit dem umliegenden Fett- und Bindegewebe oder Muskelfasern konserviert wurden, liegen sie zwischen den Fettläppchen und den Spalträumen der Muskelfasern in mehr oder weniger

großen Anhäufungen; von dort an erstrecken sie sich in den Tumor bis in seine tieferen Teile hinein zwischen den erhaltenen Parenchymzellen (Fig. 11). An einigen Stellen sammeln sie sich derart, daß sie unter schwacher Vergrößerung den Eindruck kleiner Lymphknötchen machen. Größtenteils gehören sie zu den sogenannten kleinen Lymphocyten und den kleinen mononukleären Leukocyten, große Formen (große mononukleäre Leukocyten) kommen jedoch auch sehr oft vor. Strukturell sind sie von den normalen gleichgenannten Blutelementen, sowie von den Lymphocyten des Bindegewebes nicht zu unterscheiden.

Wanderzellen und ruhende Wanderzellen im Reaktionsgewebe von sich resorbierenden Carcinomen, die noch einen gewissen Umfang haben, sind nicht in größerer Menge als in peripherisch liegenden Bindegewebsschichten von gut entwickelten Tumoren zu finden. Nur später, wenn der Rückbildungsprozeß zu Ende ist, kommen diese Elemente viel öfter vor; zu dieser Zeit aber hat sich die Zahl der Lymphocyten schon vermindert und das Reaktionsgewebe ist allmählich dem Narbengewebe mehr ähnlich geworden; auf diese Weise kommen Bilder, die nicht von denen Maximows verschieden sind, vor.

Auch die Fibroblasten nehmen keinen großen Teil an der Bildung des Reaktionsgewebes; sie vermehren sich zwar während des ganzen Prozesses und Mitosen kommen ziemlich oft vor; auch ungewöhnlich große oder kleine Formen und amitotische Teilungen sind nicht sehr selten. Ihre Zahl scheint aber beschränkt zu sein, wenigstens solange Parenchymreste im Tumor noch erhalten sind; später, wenn die Zahl der Lymphocyten sich zu vermindern anfängt und die Carcinomzellen verschwunden sind, sind es die Fibroblasten, welche zusammen mit den Wanderzellen und den ruhenden Wanderzellen den größten Teil im letzten Cicatrisationsstadium des Prozesses einnehmen.

Zusammen mit den Lymphocyten sind noch im Reaktionsgewebe Plasmazellen vorhanden; mit gut wachsenden Tumoren verglichen, ist ihre Zahl außerordentlich vergrößert; es handelt sich nicht allein um vereinzelte Anhäufungen oder um spärliche Exemplare, sondern um eine wirkliche plasma-

zelluläre Infiltration des ganzen Reaktionsgewebes; an einigen Stellen sammeln sie sich derart, daß sie fast allein das mikroskopische Feld beherrschen. Gewöhnlich liegen sie, wo Lymphocyten vorkommen (Fig. 11); abgesehen von vereinzelten Zellen bleiben sie aber in einer gewissen Entfernung von den noch lebenden Carcinomzellen. Herde von Plasmazellen sind besonders in der Umgebung von kleinen Gefäßen und von Kapillaren zu finden (Fig. 13); sie treten aber auch an Orten, wo keine Gefäße sind, hervor. Sie sind bei zurückgehenden Tumoren schon in den ersten Stadien des Reaktionsprozesses bemerkbar. Solange die Tumoren nur wenig an Umfang verloren haben und die Parenchymelemente sich noch energisch teilen, sind es die Plasmazellen, welche besonders das Charakteristische des Resorptionsprozesses bilden (Fig. 14). Vergleicht man z. B. meine Fig. 8 und Fig. 14, obwohl sie unter verschiedenen Vergrößerungen aufgenommen sind und nicht von demselben Tumor stammen, so kann man doch gleich bemerken, daß das Stroma bei einem im Anfang der Heilung befindlichen Carcinom von dem eines gut wachsenden Tumors nicht gründlich verschieden ist. Die Zahl der einzelnen Bindegewebselemente hat sich tatsächlich bei dem ersteren etwas vermehrt, ohne aber ein ganz anderes Bild zu geben. Jedoch bei heilenden Tumoren sind überall im Stroma und in den peripherisch liegenden Bindegewebsschichten Plasmazellen vorhanden; sie fehlen nur, wo große nekrotische Massen vorkommen. Nach und nach, während dem Fortgang des Resorptionsprozesses und der Einwanderung von großen Mengen von Lymphocyten und von neuen Gefäßen, vergrößert sich auch die Zahl der Plasmazellen, um sich wieder am Ende des Vernarbungsprozesses zu vermindern. Von den Plasmazellen behalten einige ihre sphärische Grundform, andere aber, und sehr oft die meisten, sind durch die von verschiedenen Autoren beschriebene, für alte Plasmazellen als charakteristisch angesehene, sehr mannigfaltige äußere Form bemerkbar; an der Peripherie ihres ovalen, polygonalen, länglichen, unregelmäßigen, 3- oder 4-eckigen Zelleibs sieht man kurze, meist stumpfe, viel seltener spitze Vorsprünge; Vakuolen von verschiedener Größe sind auch

oft im Protoplasma vorhanden (Fig. 13); die Kerne behalten nicht immer ihre klassische Chromatinanordnung. Daß es sich hier um Plasmazellen handelt, kann, glaube ich, jedoch keinem Zweifel unterliegen; die Mannigfaltigkeit der Form ist nie so bedeutend, daß eine Verwechslung mit anderen Elementen vorkommen kann; die Kerne sind immer charakteristischerweise rundlich, verhältnismäßig klein, exzentrisch liegend und stark färbbar; die im Kerninnern enthaltenen Chromatinpartikelchen treten als etwas grobe, sehr tingible Körnchen hervor; im Zelleib ist die zusammengeballte stark färbbare Substanz, von unbekannter Natur, bemerkbar.

Während meiner Untersuchungen über die Spontanheilung habe ich festzustellen versucht, welches Schicksal die Mastzellen, die, wie wir gesehen haben, unverändert im Stroma von gut gewachsenen Tumoren bleiben, erleiden. Trotz der dieser Frage gewidmeten Aufmerksamkeit ist es mir sehr unklar geblieben, ob und was für einen Anteil diese merkwürdigen Elemente am Heilungsprozeß nehmen. Hier und dort zwischen den anderen Reaktionselementen, besonders wo Plasmazellen und Lymphocyten sich anhäufen, fand ich sehr oft Zellen, die durch ihre typische, metachromatisch gefärbte Körnelung als Mastzellen sich erwiesen; nur war ihr Zelleib kleiner und dementsprechend die Körnchen spärlicher geworden; was mit den übrigen Granula geschehen war, konnte ich nicht feststellen. Im Reaktionsgewebe habe ich zwar hier und dort zerstreut kleine Elemente beobachtet, deren Kerne sehr blaß und fast strukturlos erschienen und deren Körper mannigfaltige Formen hatten; im Protoplasma sah man wieder metachromatisch gefärbte Granula und dabei andere, die besonders in Az.-Präparaten blau tingiert waren (Fig. 15). Was diese Elemente eigentlich sind, konnte ich nicht genau bestimmen. Von der Form und Größe des Kernes, sowie des Zelleibes, und besonders von der noch typisch übrig gebliebenen Körnelung, wäre ich geneigt, zu denken, daß hier degenerierte Mastzellen vorliegen, und daß die Körnelung ihre Eigenschaft, sich metachromatisch zu färben, verliert oder sich in eine unbekannte Natur umändern kann.

In spontan heilenden Carcinomen sind noch Makrophagen zu finden (Fig. 16). Ihr Zelleib tritt oft sehr mannigfaltig

hervor; neben rundlichen findet man auch unregelmäßige oder nach verschiedener Richtung verlängerte Exemplare. Auch die äußere Form der Kerne kann etwas wechseln, wenn die Makrophagen grobe Zellenreste aufgenommen haben (Fig. 17). Ihre Größe variiert und kleine Exemplare sind oft mit großen vermischt; mehrere von diesen Zellen scheinen verschmelzen zu können und in dieser Weise polynukleäre Riesenzellen zu bilden (Fig. 18).

Die Makrophagen kommen bei Spontanheilung in den verschiedenen Tumoren in sehr variabler Menge vor und sind besonders da zu finden, wo noch nicht gänzlich zerfallene Elemente vorhanden sind, z. B. Blutkörperchen oder Parenchymzellen, die noch nicht vollständig zugrunde gegangen sind und ihre äußere Form ziemlich gut bewahrt haben (Fig. 11 und 12 *Mk.*). Zwischen nekrotischen Massen bin ich nie imstande gewesen, Makrophagenanhäufungen festzustellen; nur vereinzelte Exemplare kommen manchmal vor. Ihre Zahl vergrößert sich etwas in den letzten Stadien des Rückbildungsprozesses, und auch wenn bei den resorbierenden Carcinomen nicht mehr Parenchymzellen vorhanden sind, sieht man oft in den tieferen Teilen Stellen, wo nur Makrophagen liegen. Manchmal sind von Carcinomzellen noch kleine Inseln geblieben und die Makrophagen setzen sich um diese ringsherum, so daß sie einen Spalt zwischen Parenchymelementen und dem übrigen Reaktionsgewebe bilden, wie Bashford in seinen Fig. 44 und 59 l. c. schön gezeichnet hat.

Nach oben Gesagtem ist leicht zu verstehen, welche Funktion die Makrophagen bei Spontanheilung ausüben. Die in ihrem Protoplasma enthaltenen Zellenreste geben uns einen unzweifelhaften Fingerzeig; sie haben die Fähigkeit, verschiedene Degenerationsprodukte, sogar ganze Zellen, phagocytär aufzunehmen. Die phagocytäre Fähigkeit scheint nur bei Residuen, die noch nicht vollständig nekrotisch sind, vorzukommen. Ob diese Fressung von noch nicht vollständig zerfallenem Material, insbesondere von Parenchymzellen, in Zusammenhang mit der Entstehung der Krebsimmunität zu setzen ist, werde ich nach der Beschreibung meiner Beobachtungen weiter diskutieren.

Um die vorliegende analytische Uebersicht zu beendigen, sollen noch die Riesenzellen näher betrachtet werden. Wir haben schon oben gesehen, daß durch das Verschmelzen von Makrophagen große polynukleäre Elemente entstehen können (Fig. 18); der Bau ihres Protoplasmas scheint mir genügend charakteristisch, um Zweifel über ihre Herkunft auszuschließen. Riesenzellen bilden sich ferner durch Verschmelzung von Wanderzellen (Maximows Polyblasten), wie die Versuche von Ziegler, Arnold u. a., neulich von Maximow festgestellt haben. Ob dabei die Amitose eine Rolle spielt, will ich nicht verneinen, möchte nur erwähnen, daß ich sie in meinen Präparaten nie beobachtet habe; eine Beteiligung der Fibroblasten und der Gefäßendothelien an der Riesenzellenbildung, wie viele andere Autoren, namentlich Marchand und seine Schüler (v. Büngner, Hammerl, Justi) und Babes annehmen, kann ich, meinen Präparaten nach, nicht bestätigen. Die eben erwähnten Riesenzellen unterscheiden sich von denen, welche aus den Makrophagen entstehen, durch die Struktur des Protoplasmas; wie gesagt, ist der Zelleib der letzteren fein netzartig gebaut, die anderen besitzen dagegen eine mehr oder weniger ausgeprägte granulierte Struktur (Fig. 19, 20). Von diesen Riesenzellen habe ich nur einige Exemplare zeichnen lassen; es handelt sich um wohlbekannte und von verschiedenen Autoren vielmals abgebildete bindegewebige Fremdkörperriesenzellen.

Ich habe noch bei meinen eigenen Präparaten mit Aufmerksamkeit versucht, ob es mir möglich wäre, eine Entstehung von Riesenzellen durch Verschmelzen der zurückgehenden Epithelelemente (Carcinomzellen) festzustellen; ich muß aber sagen, daß ich gewöhnlich nur gröbere Zusammenklebungen von mehr oder weniger degenerierten Parenchymzellen beobachten konnte, ohne den Eindruck einer wirklichen Riesenzellenbildung zu haben. Es ist trotzdem sicher, daß dies unter besonderen Bedingungen vorkommen kann; abgesehen von den von verschiedenen Autoren bei partieller Heilung menschlicher Carcinome gemachten Beobachtungen, erwähnt Bashford diese Art von Riesenzellenbildung in Mäusecarcinomen, und auch Gaylord und Clowes haben sie beobachtet; ich selbst konnte mich davon in einigen mir zur Verfügung

stehenden Präparaten **Haalands** von Tumor 37 überzeugen; in den zurückgehenden Carcinomteilen in Mischtumoren konnte man Riesenzellen dieser Art von sehr großem Umfang und mit klassischer peripherischer Kernanordnung sehen; Fig. 21 stellt einen Teil einer solchen Riesenzelle dar. Das Vorhandensein aller Uebergangsstufen zwischen den zugrundegehenden Carcinomalveolen und diesen Formationen läßt keinen Zweifel übrig, daß tatsächlich aus verschmolzenen Carcinomzellen Riesenzellen entstehen können.

Was die Lage der Riesenzellen bei spontan heilenden Carcinomen betrifft, so ist zu sagen, daß sie gewöhnlich nicht sehr weit von Parenchymresten zu finden sind. Ihre Zahl kann in verschiedenen Tumoren und in den verschiedenen Resorptionsstadien wechseln; im allgemeinen kommen sie besonders in den letzten Stadien in größeren Mengen vor.

Bei spontan heilenden Tumoren sind noch Blutungen und Gefäßneubildungen erkennbar. Die Anwesenheit von Blutungen wurde schon von **Bashford**, **Murray** und **Cramer** beobachtet; in ihren oben erwähnten Arbeiten beschreiben sie, wie kleine Hämorrhagien an Stellen lokaler, partieller Heilung bei gut wachsenden Carcinomen vorkommen können; sie meinten ferner, daß sie als ein präliminäres Phänomen des Resorptionsprozesses und der Bindegewebswucherung anzunehmen sind. Das Hervortreten von Blutungen wurde später auch von **Gaylord** und **Clowes** bemerkt. In meinen Präparaten habe ich auch bei spontan heilenden Tumoren sowie an Stellen lokaler Rückbildung sehr oft dasselbe beobachtet, und ich kann die Beschreibung der oben genannten Autoren im allgemeinen bestätigen. Ich möchte nur hinzufügen, daß Blutungen nicht immer und nicht bei allen Tumoren zu finden sind; in den **Jensen** Carcinomen z. B. und in Carcinom No. 65 scheinen sie dagegen etwas häufiger vorzukommen. Ferner sind sie ein Phänomen der ersten Heilungsperiode; wenn die Tumoren sehr klein geworden sind und das Reaktionsgewebe eine ziemlich ausgeprägte Organisation erreicht hat, sind die Blutungen sehr selten und können sogar ganz fehlen. Wenn Blutungen vorkommen, so breiteten sich die extravasierten Blutkörperchen ziemlich weit im Gewebe aus; ein Teil derselben löst sich wahrscheinlich an Ort und Stelle

auf und die übrigen werden von den Makrophagen aufgenommen.

Die Gefäßneubildung ist ein nicht sehr früh eintretendes Phänomen; Gefäße existieren ja schon im Stroma des Tumors zwischen den Parenchymzellen vor Anfang des Heilungsprozesses. Während der Tumorresorption kommt eine reiche Neubildung von Gefäßen vor. Wenn das Reaktionsgewebe eine gewisse Ausdehnung und Organisation erreicht hat, kann man von den in Fett- und Bindegewebe peripherisch liegenden Gefäßen Sprossen sehen, die allmählich das Reaktionsgewebe durchziehen und sich bis in die tiefen Teile des Tumors erstrecken; wenn der Heilungsprozeß noch weiter fortgeschritten ist, sind zwischen den verschiedenen Reaktionselementen mehrere erweiterte, aus einer einfachen Endothelwand bestehende Kapillaren leicht zu erkennen; sie gehen nach verschiedenen Richtungen hin durch das Reaktionsgewebe und können nur in Serienpräparaten verfolgt werden. Es ist noch zu bemerken, daß in den meisten Fällen diese Kapillaren von Lymphocyten ausgefüllt sind (Fig. 22), eine Tatsache, die nicht ohne Bedeutung für den Reaktionsprozeß sein kann; daß es sich hier um eine zufällige Erscheinung handelt, glaube ich nach der Untersuchung von mehreren Serienpräparaten ausschließen zu können.

Aus dem Obengesagten wird man leicht verstehen, daß das Bild der Spontanheilung wechseln kann und außerordentlich kompliziert ist; nur durch Untersuchung von vielen in Serien geschnittenen Tumoren kann man sich eine genauere Idee davon machen. Und wenn wir nach der analytischen Betrachtung der einzelnen Reaktionsgewebselemente ein Uebersichtsbild des ganzen Spontanheilungsprozesses in seinen Hauptlinien zu gewinnen versuchen, kann dieser Zweck nur durch eine gewisse Schematisierung und teilweise durch Hypothesen erreicht werden.

Aus dem Obenerwähnten über die Bildung des Stromas von vollständig entwickelten Tumoren, und besonders aus der in letzteren Jahren hervorgehobenen Tatsache, daß nur durch die Resorption von noch gewisserweise leben-

digen Zellen, resp. von in ihrem Körper enthaltenen Stoffen, die Krebsimmunität entstehen kann, ist es mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß bei der Spontanheilung das erste eintretende Phänomen eine besondere, nicht mit der gewöhnlichen Nekrose zu verwechselnde Degenerationsform einiger oder mehrerer Parenchymelemente ist. Wo die Degeneration eingetreten ist, bildet sich rasch ein Reaktionsgewebe, welches eigentlich aus lymphocytären und plasmazellulären Anhäufungen, sowie aus ausgewanderten Blutkörperchen und spärlichen Makrophagen besteht (Punkte von partieller Heilung). Nach und nach verfallen neue Teile von Parenchym der Degeneration. Vielleicht spielen hier die extravasierten Blutkörperchen im Zusammenhang mit den anderen Elementen (Lymphocyten?) eine sehr wichtige Rolle, indem sie eine Reizung für eine weitere Bindegewebswucherung darstellen können; so bilden sich neue Punkte von lokaler Heilung und das Stroma gewinnt allmählich eine immer größere Ausdehnung. Es besteht nicht nur aus gewöhnlichen Bindegewebselementen (Fibroblasten, Wanderzellen usw.), sondern auch aus einer außerordentlichen Menge von Lymphocyten und Plasmazellen, deren Zahl im Verhältnis zu der vorschreitenden Parenchymdegeneration immer größer wird. Gleichzeitig durchziehen neue Kapillaren das überwuchernde Gewebe, die schon nekrotische Masse wird resorbiert, Riesenzellen bilden sich und die Makrophagen nehmen die verschiedenen Zellenreste phagocytär in ihrem Körper auf; die Mastzellen, welche schon im alten Stroma vorkamen, werden zwischen die proliferierten Elemente eingeschlossen und degenerieren. Der ganze Prozeß hat in dieser Weise seinen Höhepunkt erreicht; der Tumor besteht eigentlich nur aus einigen oder mehreren isolierten Inseln, welche von einem jungen, zellenreichen Reaktionsgewebe umgeben sind. Die Parenchymreste besitzen noch eine gewisse Vitalität und sind noch fähig, sich mitotisch zu teilen, sie scheinen aber nicht mehr imstande zu sein, die starke Reaktion zu überwinden.

Die letzten Stadien sind deutlicher; es handelt sich jetzt nur um die Organisation eines „Caput Mortuum" und die Tumorheilung nähert sich immer mehr einem gewöhnlichen

Vernarbungsprozeß. Auch die letzten Parenchymelemente degenerieren und verschwinden. Von den Lymphocyten geht ein Teil, wahrscheinlich an Ort und Stelle, zugrunde, und ihre Reste werden von den Makrophagen aufgenommen; ein anderer Teil bleibt als dauernde Elemente im vernarbten Gewebe; danach zerfallen auch örtlich die Plasmazellen, die Riesenzellen und die Makrophagen; die Fibroblasten bilden im Zusammenhang mit den ruhenden Wanderzellen und den polymorphkernigen Leukocyten ein neues, nicht viel vom normalen verschiedenes Bindegewebe. Der Heilungsprozeß ist zu Ende gekommen.

Ich möchte noch an dieser Stelle hervorheben, daß diesem Bild entsprechende Beispiele aus der menschlichen Pathologie zu finden sind. Ob menschliche maligne Geschwülste, besonders Krebse, vollständig spontan heilen können, ist lange für sehr zweifelhaft gehalten worden; es gibt viele Pathologen und Aerzte, welche alle derartigen Angaben für diagnostische Irrtümer ansehen. Daß solche Fälle, obwohl sehr selten, vorkommen können, ist jedoch sichergestellt worden.

Senger[1]) z. B. hat in zwei Fällen von Epitheliom der Zunge eine vollständige Rückbildung beobachtet, und dasselbe ist in einem Fall von Carcinom der Unterlippe nach Crosbie[2]) vorgekommen; auch Gould[3]) hat über das Spontanverschwinden von sekundärer Krebswucherung berichtet; andere Fälle von Heilung maligner Geschwülste wurden noch von Randolph[4]) und von Laurie Watson[5]) bemerkt. Von großem Interesse ist die Geschichte der Patientin von Rotter[6]); es handelte sich

1) Senger, Zur Frage der Spontanheilbarkeit des Krebses bei Menschen, mit Demonstration. Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Chir., 1894, p. 171.

2) Crosbie, R. P., A sore diagnosed as a Cancer of the Lip in early life. Recovery without operation. Brit. med. Journ., Feb. 11, 1899.

3) Gould, A. P., A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths. Clinical Societys Transactions, Vol. 30.

4) Randolph, B. M., Case of spontaneous arrest of growth in an endothelioma, with subsequent inflammatory absorption. Proceedings of Path. Soc. of Philadelphia, Vol. 7, No. 4 (zitiert von Gaylord und Clowes).

5) Laurie Watson, A., A case of recurrent Sarcoma with apparently spontaneous cure and gradual shrinking of the tumour. The Lancet, 1902, Vol. 1, p. 300.

6) Rotter, J., Polyposis recti — Adenoma malignum — Spontanheilung. Arch. f. klin. Chir., Vol. 58, 1899, p. 357.

um ein malignes Adenom des Rectums, und die histologische Diagnose wurde von zwei zu verschiedenen Zeiten entfernten Stücken von Orth gestellt; die am Mastdarm vorhandene Neubildung ging nach und nach zurück, und auch drei Jahre später, als die Patientin an einer Geschwulst am Becken starb, konnte man bei Obduktion nichts am Mastdarm von der Geschwulstbildung nachweisen. Neulich hat Teacher[1]) über die Spontanheilung von sekundären Chorionepitheliomknötchen berichtet; der Verfasser sagt, daß die Heilungsvorgänge durch einen Inkapsulationsprozeß und durch aktive Wucherung von Granulationsgeweben charakterisiert sind. Ueber die Rückbildung des Chorionepithelioms hat ferner Riesel[2]) eine große Literatur gesammelt und ist zu dem Schlusse gekommen, daß eine solche im Bereich der Möglichkeit liegt[3]).

Häufiger als die vollständige Heilung scheinen bei Carcinomen lokale Rückbildungsvorgänge aufzutreten.

Denecke[4]) hat ein verkalktes Epitheliom beschrieben, welches im Verlauf von zwei Jahren sich entwickelt hatte; mit der Verkalkung der Epithelzellen traten Veränderungen im Gewebe auf, wie sie bei der Einheilung und Resorption von Fremdkörpern eine Rolle spielen; kleinere und größere Blutungen fanden sich in der Kapsel und im ganzen Tumor; an der Grenze gegen die verkalkten Zellen war das Gewebe reich an jungen Bindegewebszellen und Riesenzellen. Denecke schreibt die resorbierende Tätigkeit in erster Linie den Leukocyten, dann den Granulationszellen und schließlich auch den Riesenzellen zu. Auch Becker[5]) hat vier Cancroide mit Riesenzellenbildung beschrieben, er kommt zu den folgenden Schlüssen: „Die Riesenzellen an den Perlkugeln der Cancroide haben die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen, können aber auch sich aus epithelialen Elementen bilden; der durch ihr Eintreten eingeleitete Prozeß kann zur völligen Organisation der Perlkugeln führen, stellt also eine Art partieller spontaner Heilung dar, indem an die Stelle von Krebsnestern junges Bindegewebe tritt. Petersen[6]), in seinen Studien über Heilungsvorgänge

---

1) Teacher, J. H., On the development and natural healing of Secondary Tumours of Chorionepithelioma malignum. Journ. of Path. and Bact., 1908, p. 88.

2) Riesel, W., Zur Frage der Malignität und Differentialdiagnose zwischen gutartiger und bösartiger Form der Choriosepithelioms und der Spontanheilung. Ergebn. d. allg. Path. und path. Anat., Bd. 2, 1907, p. 975.

3) Vide darüber auch Foá, Sul Corioepitelioma. Pathologica, Vol. 1, 1909, No. 3.

4) Denecke, Festschrift f. Rudolf Virchow, 1893, zit. v. Schwarz und v. Orth.

5) Becker, Ueber Riesenzellenbildung in Cancroiden. Virch. Arch., Bd. 156, 1899.

6) Petersen, Beiträge zur klin. Chir., Bd. 32, p. 605, Bd. 34, p. 683.

in Carcinomen, sagt, daß sie häufig durch das Auftreten von Riesenzellen von verschiedener Form, Größe und Histiogenese charakterisiert sind. Schwarz[1]) hat auch diese Frage der partiellen Heilung bei Carcinomen in Betracht gezogen; das besonders Interessante dabei ist, daß die Geschwulst erst seit $^1/_4$ Jahr bemerkt worden war und rapid gewachsen sein soll. Der Verf. drückt sich in folgender Weise aus: „Es handelt sich um ein verhältnismäßig schnell wachsendes Epitheliom papillären Charakters, welches einerseits wegen seiner Verhornung den Cancroiden sehr nahe steht, andererseits wegen seiner partiellen Verkalkung den verkalkten Epitheliomen verwandt ist, mit ausgedehnter Organisation, welche auf einem durch entzündliche Vorgänge vorbereiteten Boden in verhältnismäßig kurzer Zeit stattgefunden hat und als partielle Heilung aufzufassen ist‘. Der Verf. hat wieder die Anwesenheit zahlreicher Riesenzellen teils bindegewebiger, teils aber auch epithelialer Natur beobachtet. In seinem Vortrage über Heilungsvorgänge an Epitheliomen bespricht Orth[2]) die Beobachtungen seiner Schüler Denecke, Becher und Schwarz; von dem Fall des letzteren legte er außer dem makroskopischen Präparat noch eine Anzahl mikroskopische Schnitte vor. Orth betonte insbesondere die Stärke und Ausdehnung der rückgängigen Veränderungen an den Geschwulststellen, die Bildung von neuen, jungen Bindegewebselementen und eines gefäßhaltigen Granulationsgewebes, ferner die Teilnahme der Riesenzellen an der Zerstörung der verhornten und verkalkten Epithelzellenhaufen. Was die Frage betrifft, „ob bei den geschilderten Veränderungen von Heilungsvorgängen geredet werden durfte“, äußerte sich der Vortragende in folgenden Worten: „Ich will gewiß nicht außer Acht lassen, daß an den Stellen, wo die Bindegewebsheilung eintrat, die Geschwulstzellen bereits in rückgängiger Veränderung begriffen waren, selbst wenn Zellen mit noch färbbaren Kernen in das Bereich der Zerstörung hineinbezogen wurden. Die wesentlichen Geschwulstelemente waren also schon nicht mehr leistungsfähig, sie kamen für das Fortschreiten der Geschwulstwucherung kaum noch in Betracht. Immerhin gehörten sie doch noch der Neubildung an, waren noch integrierende Bestandteile derselben, und so wurde mit ihrer Zerstörung doch ein Teil der Neubildung zerstört, es wurde Geschwulstgewebe durch Bindegewebe ersetzt, also kann von einer Art von Heilung gesprochen werden, wenngleich die Vorgänge für das Gesamtverhalten der Geschwulst kaum ernstlich in Betracht kommen.“

Von dem Obenerwähnten glaube ich annehmen zu können, daß auch beim Menschen, obwohl sehr selten, Heilungsvorgänge vorkommen und daß dieselben ein Bild bieten, welches im wesentlichen von den

1) Schwarz, Ueber ein Epithelioma papillare. Virch. Arch., Bd. 175, 1904, p. 507.

2) Orth, Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen nebst allgemeinen Bemerkungen über Epitheliome. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 1, Heft 5, 1904, p. 399.

bei Rückbildung der Mäusecarcinome hervortretenden Phänomen nicht verschieden ist[1]). Es ist an dieser Stelle noch hervorzuheben, daß auch nach Orth die rückgängigen Veränderungen an den Geschwulststellen die unerläßlichen Vorbedingungen für diese Heilungsvorgänge sind, ferner, daß auch bei den nach der Behandlung mit Radium oder mit Röntgenstrahlen heilenden Carcinomen eine fortschreitende Degeneration der Carcinomepithelien und gleichfolgendes Einwandern von Leukocyten und Eindringen von jungem Bindegewebe beobachtet wurde[2]).

Am Schlusse dieses Absatzes über die Spontanheilung möchte ich noch über eine von mir gemachte Beobachtung berichten. Wie schon früher erwähnt, kann man heutzutage als bekannt annehmen, daß nach der vollständigen Spontanresorption eines Carcinoms die Tiere gegen eine zweite Impfung derselben Geschwulst, und teilweise auch gegen andere Tumoren, resistent, d. h. immun sind. Besonders von Bashford und seinen Mitarbeitern ist oft hervorgehoben worden, daß diese besondere Form von Immunität nicht auf dem Vorhandensein von spezifischen „Antikörpern" im Serum beruhen kann, sondern „als eine aktive erworbene Veränderung, welche die chemotaktische Wirkung der Krebszellen auf die Gewebe (Bindegewebe und Gefäße) des Wirtstieres ändert", aufzufassen ist.

Wir haben gesehen, daß während der Spontanheilung, d. h. während der Resistenzbildung das Krebsstroma, ferner das ganze umliegende Bindegewebe, soweit davon in Präparaten vorhanden ist, sehr ausgeprägte Veränderungen bietet. Es schien mir nun zweckmäßig, zu untersuchen, ob gleichzeitig mit dem Resorptionsprozeß auch in größeren Entfernungen vom Tumor, z. B. auf der anderen Körperseite, Bindegewebsveränderungen festzustellen wären. Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt: mehrere Mäuse, die mit

1) Siehe darüber auch die neulich erschienene Arbeit von G. H. Wells: The resistance of the Human Body to Cancer. The Journ. of the Amer. Med. Assoc., Vol. 52, 1909, No. 2. p. 1731.

2) Vide Perthes, Zur Frage der Röntgentherapie des Carcinoms. Arch. f. klin. Chir., Bd. 74, p. 400, u. a.

Carcinom 32 am selben Tage geimpft worden waren, und bei welchen die Geschwülste in verschiedenen Rückbildungsstadien sich fanden, wurden getötet, die Tumoren herausgenommen und für histologische Zwecke konserviert; gleichzeitig wurden von jedem Tier auf verschiedenen vom Tumor entfernten Körperstellen Stückchen von Fett und Bindegewebe ausgeschnitten und wie die entsprechenden Geschwülste behandelt. Das ganze Material wurde wie gewöhnlich in Serien geschnitten. Die Resultate können sehr kurz zusammengefaßt werden: die Tumoren boten wieder das beschriebene Bild der Spontanheilung; die Untersuchungen des den kleinsten Tumoren entsprechenden Fett- und Bindegewebes blieben negativ. In Bindegewebsstückchen von den Mäusen, welche spontan absorbierende Tumoren von einem gewissen Umfang trugen, wurden hier und dort mehr oder weniger ausgeprägte Plasmazellenanhäufungen beobachtet. Das Fettgewebe erwies sich als am besten geeignet, um diese Veränderung zu verfolgen; wie bekannt, ist das Fettgewebe reich an Gefäßen und tritt besonders in alkoholfixierten Stücken als ein grobes Maschenwerk vor; in den Maschen, im speziellen aber in der Nähe des Gefäße, waren die Plasmazellen manchmal zerstreut, manchmal in kleinen Gruppen zu beobachten; in vielen Fällen konnte man das Bild, welches in Fig. 23 dargestellt ist, bemerken; in anderen handelt es sich um eine wirkliche plasmazelluläre Infiltration der perivaskulären Räume (Fig. 24), wie sie z. B. in den Umgebungen von chronischen und subchronischen entzündlichen Prozessen oder im Gehirn von Paralytikern schon mehrmals von verschiedenen Autoren beobachtet und abgebildet worden ist. Die in Fett- und Bindegewebe während der Spontanheilung auftretenden Plasmazellen tragen die schon beschriebenen Charaktere der alten Plasmazellen. Daß es sich hier um Plasmazellen handelt, geht ohne weiteres aus den Abbildungen hervor. Auch die Möglichkeit, daß solche Elemente schon normalerweise im Subkutangewebe der Tiere vorhanden sein konnten, kann, glaube ich, kaum in Betracht kommen, da ich nie imstande gewesen bin, im normalen Subkutangewebe der Maus Plasmazellen zu finden. Durch die äußeren Charaktere der in Fett- und Bindegewebe

gefundenen Plasmazellen, sowie durch die Tatsache, daß sie ausbleiben, wenn die Tumoren fast vollständig resorbiert sind, wäre ich geneigt anzunehmen, daß sie (die Plasmazellen) in einer Zeitperiode, welche ungefähr mit der Entstehung der Krebsimmunität übereinstimmt, an Ort und Stelle zerfallen. Viel schwieriger ist es, zu beurteilen, ob sie sich auch örtlich bilden oder ob ihr Ursprung auf eine Form von Metastase der im Reaktionsgewebe des heilenden Tumors existierenden Plasmazellen zurückzuführen ist. Es wird, glaube ich, leichter sein, eine Antwort auf diese Frage nach der Besprechung einiger anderer Untersuchungen zu geben.

Im Fett- und Bindegewebe von krebsheilenden Tieren glaube ich noch eine Vermehrung der Zahl der Lymphocyten beobachtet zu haben; besonders in der Nähe der Fettgefäße kamen mehrere kleine Lymphocytenanhäufungen vor, welche, meiner Meinung nach, nicht für eine bedeutungslose Erscheinung zu halten sind. Ein sicherer Beweis dafür kann leider nicht gegeben werden, weil Lymphocyten schon normalerweise im lockeren Subkutan- und Fettgewebe vorhanden und Zählungen unmöglich durchzuführen sind.

Krebsübertragungen in Krebsimmunmäusen.

Die Veränderungen der Impfstelle bei krebsimmunen Tieren sind früher von Russell[1]) studiert worden.

Der Verf. hat seine Studien mit den Carcinomen 27, 32 und 50 dieses Laboratoriums, sowie mit dem Jensen-Carcinom ausgeführt. Er bediente sich dabei der schon beschriebenen Frühstadienmethode. Nach Russell sind die Veränderungen auf der Impfstelle bei Krebsimmuntieren während der ersten Tage nicht von denen, welche bei normalen Mäusen vorkommen, zu unterscheiden; eine mehr oder weniger große Menge von polymorphkernigen Leukocyten, und eine gewisse Anzahl von einkernigen Leukocyten wandert in die Implantation hinein und setzt sich besonders in dem mit den Tumorzellen verpflanzten alten Stroma, und da, wo nekrotisches Gewebe vorhanden ist, fest. Nach dem dritten Tage aber bieten die Immuntiere ein ganz anderes Bild; während bei normalen Mäusen das verpflanzte Stück zu wachsen fortfährt und das umliegende Bindegewebe ein neues

---

1) Russell, B. R. G. The nature of resistance to the Inoculation of Cancer, l. c.

Stroma bildet, degenerieren bei immunen Mäusen im Gegenteil allmählich die geimpften Zellen von den zentralen nach den peripherischen Teilen der Implantation und das Wirtstiergewebe läßt fast keine fibroblastische Wucherung erkennen. „Das Bindegewebe des immunisierten Wirtstieres", sagt der Verf., „ist zwar zellreicher als das normale Bindegewebe der Maus, was aber der Anwesenheit von Polyblasten und polymorphkernigen Leukocyten zuzuschreiben ist. Eine deutliche Zunahme des Gefäßreichtums ist nicht vorhanden. Die Resorption der nekrotischen Masse geht sehr langsam vor sich und erst nach 7 Tagen wird sie von einer Anzahl Fibroblasten und Polyblasten durchzogen; 12 bis 14 Tage sind für das vollständige Verschwinden der Implantation nötig. Dies wird leicht verständlich, da eine schnelle Neubildung von neuen Kapillaren nicht geschieht, welche durch ihr Eintreten in die Implantation eine für die rasche Resorption derselben genügend reiche Menge von Phagocyten geben könnten." In den letzten Stadien hat Russell epitheliale Zellen mit mehreren Kernen gefunden, was seiner Meinung nach einer allmählichen, die mitotische Teilung verhindernden Paralyse des Protoplasmas zuzuschreiben wäre.

Für meine eigenen Untersuchungen bediente auch ich mich besonders des Carcinom 27 und derselben von Russell gebrauchten Methode der Frühstadien. Als Immuntiere dienten mir Mäuse, die mit Tumor 27 schon einmal ohne Erfolg geimpft worden waren; um die Resistenz zu verstärken, habe ich noch einmal eine größere Dosis von 0,1 ccm Tumorbrei inokuliert. Die Resultate entsprachen der Russellschen Beschreibung, die ich also in ihren Einzelheiten bestätigen kann. Vergleicht man meine Fig. 25 mit der Russellschen Abbildung 5, p. 350, so wird man sich gleich von der Identität unserer Resultate überzeugen. In der Umgebung der Implantation sieht man nur einige Fibroblasten, deren Konturen etwas besser sichtbar sind, einige spärliche ruhende Wanderzellen, eine ganz kleine Anzahl von polymorphkernigen Leukocyten, von Lymphocyten und Wanderzellen (Maximow, Russell Polyblasten); keine Spur aber der nach Impfungen desselben Carcinoms in normalen Mäusen folgenden fibroblastischen Wucherung (Fig. 7), auch keine Reaktion, welche mit der bei Spontanheilung beobachteten zu vergleichen wäre.

Diesen Bemerkungen möchte ich noch folgendes hinzufügen:

1) Die zentralen Teile der Implantation verfallen in sehr kurzer Zeit (2—3 Tage) der Nekrose, aus Mangel an Vaskularisation; die peripherisch liegenden Epithelialzellen, welche in

direkter Beziehung mit dem Wirtstiergewebe sind, bleiben etwas länger am Leben (6—8 Tage), dann degenerieren auch sie und verschwinden. Die verschiedenen Degenerationsstadien dieser Elemente erinnern sehr an die bei Spontanheilung beschriebenen: die Zellen verlieren ihre acinöse Anordnung, verlängern sich in verschiedener Weise (Fig. 25a), lassen in ihrem Protoplasma eine Art von Vakuolisierung (Fig. 25c) bemerken, und die Kerne erscheinen sehr oft als chromatinlos (Fig. 25b). Nach und nach verlieren Zelleib und Kern ihre eigentliche Färbung und Struktur. Eine gewisse Zeitlang können sie trotzdem erkannt werden; endlich aber zerfallen sie und verschwinden.

Nach dem schon über die Resistenzherstellung nach der Spontanheilung Erwähnten, sowie nach den allgemeinen Kenntnissen über Krebsimmunität, ferner in Uebereinstimmung mit der Krebsimmunisierungsmethode selbst ist es anzunehmen, daß die in Immuntieren langsam degenerierenden Zellen die Immunität selbst verstärken.

2) Wenn die Mäuse nicht hochimmun sind, wächst der Tumor während einigen Tagen (4—6); er verschwindet dann allmählich und bietet ein Bild dar, welches, obwohl in kleinerem Maßstabe, etwas an das der Spontanheilung erinnert.

3) Die schon in den ersten Stunden in die Implantation eingewanderten polymorphkernigen Lymphocyten zerfallen an Ort und Stelle, wie bei normalen Mäusen; auch nach 4—6 Tagen kann man noch ihre sehr deformierten Kerne erkennen.

4) Mit dem Ausbleiben der Gefäßneubildung fehlen bei Immuntieren auch die Makrophagen, nur in der letzten Zeitperiode, 10—14 Tage nach der Impfung, kann man ziemlich weit von der Impfstelle einige seltene, zweifelhafte Exemplare finden.

5) Bei Immuntieren bemerkt man fast keine lymphocytäre Infiltration; mit den Lymphocyten bleiben auch die Plasmazellen aus; einige spärliche Beispiele kommen nur in den erwähnten Fällen (vide No. 2) von mangelhafter Immunisierung vor.

6) Auch Blutungen sind bei den Immuntieren nicht zu beobachten; es fehlen auch dementsprechend die eosinophilen Leukocyten.

7) Fremdkörperriesenzellen sind nur in den letzten Stadien und als eine wirkliche Seltenheit vorhanden; epitheliale Riesenzellen bilden sich manchmal durch Verschmelzen der degenerierten Carcinomelemente; ob dabei auch die Amitose eine Rolle spielt, kann ich, nach meinen Präparaten, nicht entscheiden.

8) Im Fett- und Subkutangewebe von Immuntieren treten während des ganzen Resorptionsprozesses keine morphologischen Veränderungen hervor; alle Versuche Plasmazellen, wie bei der Spontanheilung, in großen Entfernungen von der Impfstelle zu finden, sind immer negativ geblieben.

Weitere Versuche über die Bildung der Krebsimmunität.

Ehe ich die Beschreibung der folgenden experimentellen Untersuchungen anfange, möchte ich einige allgemeine Bemerkungen über die Krebsimmunitätbildung bei Mäusen vorausschicken. Schon von den Beobachtungen, über welche ich auf den vorigen Seiten berichtet habe, konnte man zu der allgemeinen Schlußfolgerung kommen, daß die Herstellung der Immunität in irgendeiner Weise mit einer besonderen, lokalen und allgemeinen Gewebsreaktion eng verbunden sei. Die Resultate der analytischen Betrachtung des Spontanheilungsphänomens sprechen sehr deutlich für eine solche Annahme; daß die Spontanresorption von Geschwülsten nichts anderes als eine Fremdkörperreaktion darstellt, ist dagegen nicht haltbar. Die Einführung von einem gewöhnlichen Fremdkörper ins Subkutangewebe (Glaskammer, Celloidinröhrchen usw.), selbstverständlich unter aseptischen Bedingungen, ruft, so weit aus der Beschreibung der Autoren, welche darüber gearbeitet haben, zu urteilen ist, keine so stark ausgeprägte lymphocytäre Infiltration hervor; ferner hat Maximow in seinen Untersuchungen über die entzündliche Bindegewebsneubildung bei weißen Ratten, deren normales Bindegewebe, wie schon erwähnt, nicht von dem der Maus verschieden ist, nie Plasmazellen beobachtet. Andererseits hat kein Verfasser bis jetzt,

meines Wissens, während der lokalen, durch einen Fremdkörper hervorgerufenen entzündlichen Bindegewebsneubildung Plasmazellen im übrigen Fett- und Subkutangewebe bemerkt. Will man hier von Fremdkörpern sprechen, so handelt es sich in jedem Falle um einen Fremdkörper „sui generis“. Auch die Implantation eines sich gut entwickelnden Tumors oder ein vollständig entwickeltes Carcinom sind vom mechanischen Standpunkt aus Fremdkörper, aber in diesen letzten Fällen tritt keine Reaktion hervor, welche mit der der Spontanheilung zu vergleichen ist; wenn etwas ähnliches vorkommt, ist es immer an Stellen, welche als Punkte von partieller Heilung sich erweisen.

Die Vergleichung der bei spontan heilenden und bei sich gut entwickelnden Carcinomen eintretenden Phänomene ist noch von großem Interesse, indem wir auf solche Weise eine Idee davon erhalten können, was für Elemente bei der Entstehung der Krebsimmunität eine besondere Rolle spielen. Tatsächlich sind nur die sehr starke leukocytäre und plasmazelluläre Infiltration, und vielleicht auch die Makrophagen in Betracht zu ziehen; die anderen Bindegewebselemente scheinen keinen großen Anteil dabei zu haben; eine fibroblastische Reaktion, wie schon früher Bashford, Murray und Cramer und neulich Russell beobachtet haben, und wie ich auf Grund meiner eigenen Versuche bestätigen konnte, ist besonders bei den Frühstadien von Tumoren, die mit Erfolg verpflanzt werden, ausgeprägt (vide Fig. 7); polymorphkernige Leukocyten kommen in größerer Menge in den oben erwähnten Fällen als bei Spontanheilung vor; die anderen Bindegewebselemente (ruhende Wanderzellen usw.) sind speziell, wo es sich um einen Vernarbungsprozeß handelt, vorhanden. Endlich sind die Riesenzellen teils als Fremdkörperriesenzellen, teils als Degenerationserscheinungen von zerfallenen Epithelien zu betrachten.

Das Ausbleiben von irgendeiner Reaktion bei Immuntieren ist von unserem Gesichtspunkte aus von großem Wert. Hier kommt keine fibroblastische Wucherung und keine lymphocytäre oder plasmazelluläre Infiltration vor, ferner bilden sich neue Gefäße auch nicht; dies alles scheint mir auf eine präexistierende Veränderung des

Bindegewebes zurückzuführen. Es ist ja nicht möglich, zu behaupten, daß die in Immuntiere geimpften Zellen in irgendeiner Weise von den in Normalmäuse verpflanzten, verschieden seien; in Immun- und Normalmäuse impft man tatsächlich Gruppen von Zellen, die ganz nahe in einem und demselben Tumor liegen. Eine Veränderung der Epithelelemente tritt später ein, wenn sie eine gewisse Zeitlang in dem Wirtstiergewebe geblieben sind; es kann nicht ausgeschlossen werden, obwohl niemand es bis jetzt demonstriert hat, daß die Körpersäfte hierbei eine Rolle spielen.

Wir werden vorläufig bei der Annahme bleiben, daß durch die Immunisierungsmethoden besondere Veränderungen des Bindegewebes — Bindegewebe im weitesten Sinne des Wortes genommen — hervorgerufen werden. Wenn wir durch die Immunisierung nur die natürlichen Kräfte der Tiere erhöht hätten, würden wir in den Umgebungen der neuen Implantation eine noch stärkere Reaktion als bei normalen Mäusen finden; dagegen bieten die Immuntiere keine Bindegewebsreaktion, und sie benehmen sich, als ob die Implantation statt eines Fremdkörpers ein normaler Teil — sit venia verbo — ihres Körpers wäre. Nur in den letzten Stadien, wenn gewöhnlich die geimpften Carcinomzellen schon lange verschwunden sind, bemerkt man eine gewisse Bindegewebswucherung, ein Prozeß, der aber nicht von einer gewöhnlichen natürlichen Vernarbung zu unterscheiden ist.

Gegen diese Vermutungen war es immer möglich einzuwenden, daß ein spontan heilendes Carcinom im Vergleich mit den in normalen oder Immuntieren geimpften Bruchstückchen ein, auch nur vom mechanischen Standpunkt aus, übermäßiger Fremdkörper ist, und daß in den einzelnen Fällen die Reaktionsverschiedenheiten, Größen- resp. Dosenverschiedenheiten zuzuschreiben sind; ferner daß die leukocytäre und plasmacelluläre Reaktion nicht mit der Immunitätsbildung, sondern mit der Resorption einer großen Menge von degeneriertem Material verbunden ist. Es schien mir also notwendig, die gemachten Beobachtungen einer möglichst genauen Kontrolle zu unterwerfen. Dafür habe ich noch einige experimentelle Untersuchungen angestellt, über deren Resultate ich jetzt berichten werde.

A. Impfung abgetöteter Carcinomzellen [1]).

Auf den vorigen Seiten habe ich schon erwähnt, daß die in den letzten Jahren gemachten experimentellen Versuche über Krebsimmunität gezeigt haben, daß Impfungen abgetöteten Materials nicht fähig sind, die Tiere gegen Krebs zu schützen; Krebsimmunität im allgemeinen folgt nur auf Impfungen von lebendigen Elementen (Carcinomzellen, Blutkörperchen usw.). Da die Immunitätsbildung im Zusammenhang mit dem Auftreten besonderer Elemente im Reaktionsgewebe zu stehen scheint, sollte man erwarten, daß bei Impfungen von abgetötetem Material solche Elemente, mindestens größtenteils, ausbleiben. In diesem Institut ist besonders von Haaland gezeigt worden, daß Impfung mit in gefrorenem Zustande zerriebenen Tumorzellen keine Immunität hervorruft, und um die eben erwähnten Experimente auszuführen, habe ich mich dieser Methode bedient. Die gesunden Teile mehrerer Tumoren desselben Carcinomstammes (No. 63) und derselben Generation wurden gefroren und zerrieben. Mit dem so bereiteten Brei wurden drei Serien von je 20 Mäusen geimpft; die Tiere der ersten Reihe bekamen eine kleine Dosis (0,01 ccm), die Tiere der zweiten und dritten 10mal diese Menge (0,1 ccm). Die Mäuse der ersten und zweiten Serie wurden in regelmäßigen Zeiträumen von 24 Stunden bis 19 Tagen getötet; gleichzeitig wurden von jedem Tier Stücke von Fett- und Subkutangewebe herausgeschnitten; die entfernte kleine Masse des abgetöteten Materials und die Bindegewebsstückchen wurde in derselben Flüssigkeit konserviert. Die Mäuse der letzten Reihe aber wurden als Kontrolle bewahrt und nach 15 Tagen, d. h., als von dem inokulierten Material gar nichts mehr zu

1) Ueber die Reaktion, welche Impfungen von abgetöteten Tumorzellen folgt, wurde, glaube ich, bis jetzt keine histologische Untersuchung gemacht. An dieser Stelle ist eine Arbeit von Zancarini (Giornale R. Acc. Torino, Anno 71, Luglio-Agosto, 1908) zu erwähnen. Der Verf. ist auf Grund vergleichender Untersuchungen über die Reaktion nach subkutanen Greffen von lebendigen und erwärmten Geweben zu der Schlußfolgerung gekommen, daß die entzündliche Reaktion viel schwächer ist nach Verpflanzungen von erwärmten als nach denen von entsprechenden lebendigen Geweben. Die Reaktionsverschiedenheiten waren viel mehr ausgeprägt, wenn die Gewebe bis 70° erwärmt worden waren.

fühlen möglich war, mit demselben Carcinom (Hohlnadelmethode) wieder geimpft. Ueber die Frühstadien des Tumors No. 63 bei so behandelten Tieren habe ich schon oben berichtet.

Was die Bindegewebsstückchen betrifft, kann ich gleich an dieser Stelle sagen, daß sie keine Veränderung bemerken ließen; Plasmazellenanhäufungen, wie ich sie im Fett- und Bindegewebe des übrigen Körpers bei Spontanheilung beschrieben habe, waren nicht erkennbar.

Die histologische Untersuchung des geimpften abgetöteten Materials und des umliegenden Bindegewebes bot in den beiden Serien dieselben Bilder; nur kam in den mit der kleineren Dosis inokulierten Tieren der ganze Prozeß in kürzester Zeit zu Ende.

Das zuerst eintretende Phänomen war auch hier die Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten; in Präparaten der nach 24 Stunden herausgenommenen Implantation infiltrierten sie die ganze nekrotische Masse, sowie das umliegende Fett- und Bindegewebe; Lymphocyten waren nur in spärlicher Anzahl zu finden; im Gewebe selbst bemerkte man noch, daß die Fibroblastenkonturen viel leichter erkennbar geworden waren; keine Veränderung der übrigen Bindegewebselemente, keine Spur von Plasmazellen; Makrophagen und Riesenzellen waren nicht sichtbar.

Die Präparate des zweiten Tages boten ein ganz merkwürdiges Bild; während das Protoplasma der in der nekrotischen Masse vorher beobachteten polymorphkernigen Leukocyten sich fast nicht mehr erkennen ließ, und ihr Kern in der verschiedensten Weise sich deformiert und verändert hatte, waren die Fibroblasten rings um das nekrotische Gewebe in außerordentlicher Menge gewuchert, so daß sie eine breite Zone zwischen demselben und dem gesunden Gewebe bildeten. Die Fig. 26 kann eine ziemlich genaues Bild dieses interessanten Phänomens geben; auf einer Seite (*a*) kann man die nekrotische Masse mit den deformierten Kernen der polynukleären Leukocyten wohl erkennen; auf der anderen (*b*) ist das Reaktionsgewebe abgebildet; der Hauptbestandteil des letzteren sind Fibroblasten, welche als isolierte Elemente her-

vortreten; ihr Kern ist stärker als gewöhnlich gefärbt und im Kerninnern befinden sich zwei oder mehr stark tingierte Nukleolen; in den Präparaten habe ich viele Zellen in Mitose begriffen gefunden; der Zelleib war sehr scharf konturiert und seine netzige Struktur leichter als normalerweise erkennbar; derselbe hatte ein sehr mannigfaltiges Aussehen — rundlich, länglich, sternförmig, ganz unregelmäßig — angenommen. Zwischen den Fibroblasten konnte man eine gewisse Anzahl von ruhenden Wanderzellen, von polymorphkernigen Leukocyten und einige spärliche Lymphocyten erkennen.

Hier und dort in denselben Schnitten habe ich noch eine kleine Menge von sehr interessanten Elementen gefunden (Fig. 27). Ihr Kern besaß keine deutliche Struktur und in dem unregelmäßig geformten Protoplasma waren einige metachromatisch rot oder blauviolett gefärbte Körnchen enthalten. Diese Zellen machten, besonders wegen der Eigenschaften des Kernes, auf mich den Eindruck degenerierter Elemente. Was sie eigentlich sein können, möchte ich jetzt nicht weiter erörtern; ich werde aber Gelegenheit haben, später darauf wieder zurückzukommen.

Ich möchte hier noch hinzufügen, daß ich in den jetzt in Betracht gezogenen Präparaten weder Plasmazellen, noch Makrophagen oder Riesenzellen gefunden habe. Mastzellen waren in einer gewissen Entfernung von der Reaktionsstelle als nicht veränderte Elemente zu sehen.

Nach dem zweiten Tage verlor das Bild nach und nach diese fast schematische Anordnung und Schönheit; man konnte zwar nicht verfolgen, ob die Fibroblasten in die nekrotische Masse hineintraten oder umgekehrt ob die Masse selbst etwa flüssig geworden, das Gewebe infiltriert hatte.

Auch die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten verminderte sich von einem Tag zum andern, sie blieben nur etwas länger wo zufällig kleine, nicht gut zerriebene degenerierte Bindegewebsstücken vom Stroma des gebrauchten Tumors noch vorhanden waren. Die Fibroblasten im Zusammenhang mit den ruhenden Wanderzellen bildeten allmählich ein Vernarbungsgewebe, dessen Eigenschaften nicht verschieden von dem gewöhnlichen Fremdkörperheilungsprozeß waren. Die als metachromatisch färbbaren Granula be-

schriebenen Elemente habe ich nicht mehr nach dem zweiten Tage gefunden. Makrophagen habe ich nur in einem Falle (16 Tage nach der Impfung) gesehen, bei welchem ein sehr grobes Stück von altem Bindegewebe in der Mitte der Narbe geblieben war; Riesenzellen sind in meinen Präparaten nicht vorhanden gewesen.

Plasmazellen habe ich wie am zweiten Tage auch in anderen verschiedenen Zeitperioden erfolglos gesucht; ich habe nur einige in demselben Falle, bei welchem die Makrophagen vorhanden waren, 16 Tage nach der Impfung, gefunden. Bei drei anderen Mäusen, am selben Tage getötet, war die Impfstelle kaum erkennbar und die mikroskopische Untersuchung ließ keine Plasmazellen beobachten. Die Erklärung dieser Verschiedenheiten wird uns gegeben durch das oben erwähnte Bindegewebsstückchen, das in der Narbe sich befand; wegen seiner Härte, infolge deren es einer $1^1/_2$-stündigen Zerreibung widerstanden hatte, war es als fester Fremdkörper im Gewebe geblieben; in seiner nächsten Umgebung waren mehrere polymorphkernige Leukocyten vorhanden und das Bindegewebe hatte rings um eine Kapsel gebildet in der die Plasmazellen vorkamen. Mit anderen Worten, das geimpfte Material hatte sich teilweise in einen schwer resorbierbaren Fremdkörper verwandelt, welcher einen chronischen entzündlichen Bindegewebsprozeß hervorgerufen hatte, mit Bildern, welche nicht wesentlich von den z. B. von Maximow gegebenen, verschieden waren. Ich halte also diesen Fall für sehr lehrreich, da er uns zeigt, daß tatsächlich die Heilungsreaktion eines Tumors und der Resorptionsprozeß eines abgetöteten Materials nicht mit der entzündlichen, von einem Fremdkörper verursachten Bindegewebsneubildung zu vergleichen und zu verwechseln sind.

Was die Lymphocyten betrifft, ist hier zu erwähnen, daß schon von der ersten Zeitperiode an ihre Zahl in dem die nekrotische Masse umgebenden Bindegewebe und auch in dem etwas mehr entfernten Fettgewebe etwas größer als normal zu sein scheint; es handelt sich aber in jedem Fall nur um eine ganz kleine Verschiedenheit. In den folgenden Tagen kam keine weitere Vermehrung vor, und als der Prozeß sich allmählich einer Vernarbung näherte, änderte sich ein Teil

von den wenigen vorhandenen Lymphocyten in Wanderzellen um, um an der Vernarbung selbst teilzunehmen; die anderen schienen als dauernde Elemente im Gewebe zu bleiben, was jedoch sehr schwer festzustellen ist, weil in der letzten Zeitperiode die Impfstelle kaum erkennbar ist. Ich will nur noch hervorheben, daß in jedem Fall diese kleine Vermehrung der Lymphocyten sehr weit hinter der bei Spontanheilung gesehenen bleibt. Das Charakteristische der nach Impfung von abgetötetem Material folgenden Reaktion ist die Fibroblastenvermehrung.

B. Uebertragung von Spontancarcinomen.

Bei den Versuchen von Jensen, Borrel, Bashford, Ehrlich u. a. ist sehr oft hervorgehoben worden, daß Spontantumoren der Maus sich am Anfang nur mit großen Schwierigkeiten übertragen lassen; in den meisten geimpften Tieren wachsen die verpflanzten Zellen während einer gewissen Zeit, degenerieren dann aber allmählich und verschwinden; wenn die erste Impfung erfolglos blieb und die Implantation sich resorbiert hatte, wird die Resistenz der Tiere gesteigert, so daß sie gegen eine zweite Impfung gewissermaßen immun sind.

Ich dachte, es sei hiermit möglich, das Bild der Spontanheilung experimentell zu wiederholen und in seinen verschiedenen Stadien genauer zu studieren. Ich habe Gelegenheit gehabt, mit zwei Tumoren (No. 207 und 285) das oben erwähnte Experiment durchzuführen. Tumor No. 207 war ein Adenocarcinom der Mamma mit sehr ausgeprägter acinöser Struktur und einem ziemlich reichen Stroma; Tumor No. 285 war eines der sogenannten hämorrhagischen Adenocarcinome, ebenfalls von der Mamma ausgegangen. Mit beiden Tumoren wurden je zwei Serien von je 20 Mäusen geimpft, also zusammen 80 Tiere. In die Mäuse der zwei ersten Serien wurden mit der Hohlnadelmethode kleine Bruchstückchen des Tumors verpflanzt; die Mäuse der zwei anderen Serien wurden mit 0,05 ccm eines mit der Fleischmaschine bereiteten Breies inokuliert. Leider sind einige von den mit Tumor 207 geimpften Mäusen zufällig infiziert worden; die ganze Serie ist infolgedessen als wertlos zu betrachten. Ich will nur erwähnen, daß

es mir möglich gewesen ist, in den nicht infizierten Mäusen festzustellen, daß der Resorptionsprozeß wie bei den mit Tumor 285 inokulierten Mäusen vor sich gegangen war.

Was die Tiere der zwei anderen Serien betrifft, möchte ich, bevor ich die Beschreibung meiner Beobachtungen kurz zusammenfasse, noch folgendes hervorheben. Die Hohlnadelmethode ist für diese Art Versuche mehr zu empfehlen als die Spritzenmethode; man hat mit der ersteren den Vorteil, nicht nur fast intakte und gesunde Parenchymelemente zu transplantieren, es ist aber auch gar nicht schwer, mit einer Zupfnadel und der Spitze der Hohlnadel selbst die Tumorstückchen von den gröberen Bindegewebsteilen zu befreien, im Gegenteil, der mit der Fleischmaschine bereitete Brei enthält sehr oft harte Bindegewebsstücke des Tumorstroma, welche, später in der Implantation als wirkliche Fremdkörper tagelang bleiben, und zusammen mit zufällig überimpftem nekrotischen Gewebe das histologische Bild komplizieren.

Die großen Dosen sind ferner nicht imstande, den Charakter der Reaktion zu ändern; die zentral liegenden Parenchymelemente der Implantation, welche nicht in direkter Berührung mit den Wirtstiergeweben, d. h. mit den organischen Säften, sind, sterben aus Nahrungsmangel in einigen Stunden und bilden zusammen mit den überimpften nekrotischen Teilen eine gestorbene Masse, die gar keine lymphocytäre Reaktion hervorruft. Dagegen kommen in der Nähe des zerfallenen Gewebes dieselben Phänomene vor, welche ich im vorigen Absatz beschrieben habe; tatsächlich schon nach 24 Stunden, besser aber nach 2 Tagen, kann man in den Präparaten große Fibroblasten beobachten, welche entweder isoliert oder rings um die nekrotische Masse liegen, manchmal auch gesetzmäßig geordnet und miteinander verbunden, dieselbe für lange Strecken durchziehen; die nicht zerfallenen Teile des verpflanzten Parenchyms existeren als isolierte Knötchen ziemlich weit von der zentralen nekrotischen Masse im gesunden Fett- und Subkutangewebe des Wirtstieres, welches rings um die einzelne Carcinomzellenimplantation eine Reaktion darbietet, die von der bei mit der Hohlnadel geimpften Bruchstückchen eintretenden nicht zu unterscheiden ist. Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich mich auf

die Beschreibung der bei letzteren vorkommenden Phänomene beschränken.

Dieselben fangen wieder mit der Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten an, welche nach 48 Stunden zum großen Teil zerfallen; an ihren Platz tritt eine große Menge von Lymphocyten, deren Zahl in den nächsten 3—4 Tagen etwas größer wird. Gleichzeitig degenerieren die epithelialen Elemente und zeigen dabei Eigenschaften, welche mit den schon von mir bei Spontanheilung beschriebenen identisch sind; ungefähr am fünften Tage sind die Parenchymreste fast vollständig verschwunden, und das Reaktionsgewebe ist von neugebildeten, Lymphocyten enthaltenden Gefäßen durchzogen; zwischen den lymphocytären Anhäufungen sind noch zu dieser Zeitperiode mehrere Plasmazellen bemerkbar. In den folgenden Tagen (6—8), sobald nichts mehr von den Carcinomzellen zu finden ist, fängt die Vernarbung an: teils zerfallen die Lymphocyten an Ort und Stelle, teils bleiben sie als dauernde Elemente im neu sich bildenden Bindegewebe, teils endlich verschwinden sie, ohne daß man merkt, wie dies vor sich gegangen ist; die Plasmazellen degenerieren auch örtlich, die anderen Elemente (Fibroblasten, ruhende Wanderzellen etc.) bilden die Narbe selbst. Ungefähr am zehnten Tage ist die Impfstelle nicht mehr erkennbar.

Ich habe oben die Makrophagen absichtlich nicht erwähnt; bei hämorrhagischen Tumoren schienen sie sich auf eine von der gewöhnlichen etwas verschiedenen Weise zu verhalten; schon in Präparaten der ersten 24 Stunden kann man einige an der Peripherie der geimpften Bruchstückchen, wo sie in direkter Beziehung zu dem Wirtstiergewebe sind, finden; nach 48 Stunden ist ihre Zahl viel größer geworden; was mir aber sehr lehrreich scheint, ist, daß sie in diesen früheren Perioden ausschließlich nur da, wo Blutkörperchen, resp. Blutkörperchenreste, vorhanden sind, liegen. Nachher, wenn die neuen Kapillaren das Reaktionsgewebe durchzogen haben, treten die Makrophagen bis in die tieferen Teile der Implantation hinein, und nehmen die Parenchymreste auf. Dieses frühzeitige Vorkommen der Makrophagen ist, meiner Meinung nach, etwas Charakteristisches für die Uebertragung eines hämorrhagischen Carcinoms; man impft ja zusammen mit den

Epithelelementen eine ziemlich große Menge von Blutkörperchen, welche als lebendige Elemente eine eigene positive, chemotaktische Reizung auf das Gewebe ausüben können. Wenn die Implantation erfolglos blieb und sehr schnell zugrunde ging, wie in meinen Fällen, so sind besonders Makrophagen angelockt; wenn im Gegenteil, wie z. B. in den von Russell untersuchten Frühstadien des hämorrhagischen Carcinoms 50 der Fall war, der Tumor sich entwickelt, so bietet das Wirtstiergewebe eine besonders ausgeprägte, angioblastische Reaktion dar. Die Uebertragung einer großen Dosis von einem aus dem hämorrhagischen Carcinom bereiteten Brei gibt uns eine noch eklatantere Demonstration der eben ausgesprochenen Annahme; man impft ja in diesen Fällen eine viel größere Menge von Blutkörperchen, und die Zahl der Makrophagen ist dementsprechend in den ersten 24 Stunden viel größer. Es ist nur zu bemerken, daß an der Phagocytose des Blutes, besonders am Anfang der Resorption, auch die Lymphocyten teil nehmen.

Auch hier, wie bei der Spontanheilung, findet man während des Resorptionprozesses, in Serienpräparaten von in großen Entfernungen von der Impfstelle ausgeschnittenen Bindegewebsstückchen, kleine Plasmazellenhaufen; die beste Zeitperiode, einen solchen Versuch zu machen, ist ungefähr am 7.—9. Tage nach der Impfung; in früheren Perioden und nach dem 10. Tage habe ich gar keine Plasmazellen beobachtet.

C. Impfung von fremdartigen Carcinomen auf Mäuse.

Versuche, Tumoren von Tieren einer bestimmten Art in Tiere einer anderen Art zu übertragen, wurden schon von verschiedenen Autoren angestellt, die Resultase sind aber immer ungünstig gewesen; entweder wachsen die Geschwülste nicht, oder, wie es Ehrlich für Mäusecarcinome in Ratten festgestellt hat, entwickeln sie sich für einige Tage und gehen dann allmählich zurück und verschwinden. Nach einer ersten Impfung erwiesen sich solche Tiere gegen eine zweite Impfung derselben fremdartigen Geschwülste resistent, resp. immun.

Es schien mir wichtig, nochmals ein solches Experiment auszuführen, um zu sehen, ob bei dem Zurückgehen des fremdartigen Tumors wieder eine sehr stark ausgeprägte Reaktion vorkam, ferner, ob bei auf diese Weise immunisierten Tieren die Reaktion selbst gegen spätere Impfung ausblieb.

Experimentelle Untersuchungen nach dieser Richtung hin wurden schon von Russell angestellt, indem er Bruchstückchen des von ihm gebrauchten Tumors 27 in normale und in mit demselben Tumor immunisierte Ratten verpflanzt hat. Nach Russell bieten die Frühstadien von Carcinom 27 bei normalen Ratten Bilder, die ähnlich den entsprechenden von Mäusen sind. „Das Rattenbindegewebe“, sagt der Verf., „wuchert und bildet ein neues Stroma sowie neue Gefäße für den wachsenden Tumor“. Wenn irgendeine Verschiedenheit zu finden war, bestand sie in einer rascheren Vaskularisierung und in einer stärkeren Reaktion seitens der Wirtstierelemente. Bei Immuntieren gingen im Gegenteil alle Elemente sehr rasch zugrunde; „am vierten Tage waren keine gesunden Elemente der eingetragenen Implantation erkennbar, aber eine starke Einwanderung von Polyblasten und Fibroblasten aus dem Wirtstiergewebe, und in den letzten Stadien schreitet die Auflösung der Parenchymreste sehr rasch vorwärts.“

Für meine eigenen Experimente bediente ich mich des Flexnerschen Rattencarcinoms; in zwei Serien von je 20 Mäusen wurden mit der Hohlnadelmethode kleine Bruchstückchen des ebengenannten Tumors verpflanzt; dazu brauchte ich eine Hohlnadel von sehr kleinem Durchmesser; die Dosis war dementsprechend sehr klein (0,001—0,002 ccm). Die Mäuse der ersten Serie wurden zwischen 20 Stunden und 19 Tagen in regelmäßigen Zeitintervallen getötet und die Impfstelle histologisch studiert. Gleichzeitig wurden auch, wie bei Spontanheilung, das Fett- und Bindegewebe der einzelnen Mäuse untersucht. An den Mäusen der zweiten Serie wurde nach 18 Tagen eine zweite Impfung von Flexnerschem Carcinom gemacht; in diesem Falle aber bediente ich mich einer Hohlnadel von größerem Durchmesser, die entsprechende Dosis war also in Vergleich mit der früher gebrauchten mehr als doppelt (0,005—0,006). Die Resultate dieser Untersuchungsreihen können wie folgt zusammengefaßt werden.

I. Normaltiere.

1) Die Parenchymzellen wachsen in Mäusen während einiger Tage, 6—7 (Fig. 28), degenerieren dann allmählich unter denselben Erscheinungen, welche ich in einem der

früheren Absätze über Spontanheilung beschrieben habe. Ungefähr am 12. Tage ist es nicht mehr möglich, Parenchymreste zu finden. Das Wirstiergewebe bildet kein neues Stroma für die verpflanzten Zellen deren normale, acinöse Anordnung geht verloren. Das alte, mit den Bruchstückchen verpflanzte Stroma geht sehr schnell zugrunde.

2) Das erste Phänomen seitens der Wirtstiere ist immer die Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten. Sehr früh aber, schon nach 48 Stunden, nehmen die Lymphocyten ihren Platz ein. Die Zahl derselben wird in den folgenden Zeiträumen immer größer, so daß am 7. Tage rings um die Parenchymzellen sich ein stark ausgeprägtes Reaktionsgewebe bildet, dessen Ausdehnung zweimal so groß als der Tumor selbst ist (Fig. 28). Dieses Reaktionsgewebe enthält eine große Menge von Kapillaren, die auch von Lymphocyten gefüllt sind, wie wir schon bei der Spontanheilung gesehen haben (Fig. 22). Von dem 7. Tage an findet man noch zwischen den Lymphocyten eine gewisse Zahl von Plasmazellen, welche aber besonders an der Peripherie des Gewebes selbst liegen.

Wenn die Parenchymzellen zugrunde gegangen sind, vermindert sich allmählich die Zahl der Lymphocyten; diese Verminderung aber geht sehr langsam vor sich, so daß z. B. vom 12. Tage an die Impfstelle als ein kleines Lymphknötchen erscheint. Man kann sich nur durch Serienpräparate überzeugen, daß es sich tatsächlich um Reaktionsgewebe handelt, wie die Anwesenheit einiger spärlich degenerierender, in der Mitte der Impfstelle liegender Parenchymzellen erweisen läßt. Auch in dieser Art Experimente bleibt es sehr dunkel, auf welchem Weg am Ende des Prozesses diese außerordentliche Menge von Lymphocyten verschwindet; tatsächlich degeneriert nur eine gewisse Zahl an Ort und Stelle, und nur wenige bleiben als dauernde Elemente in der Narbe.

Die Plasmazellen scheinen örtlich zu zerfallen, und schon am 15. Tage ist es sehr schwer, noch einige spärliche Exemplare zu erkennen.

3) Rote Blutkörperchen und eosinophile Leukocyten habe ich in diesen Experimenten nicht beobachtet.

4) Alle die anderen Elemente (Makrophagen, Riesenzellen, Fibroblasten usw.) verhalten sich wie bei der Spontanheilung.

5) Ungefähr vom 9. Tage an sind im Subkutan- und Fettgewebe in sehr großen Entfernungen von der Impfstelle, z. B. an der anderen Körperseite, Plasmazellenanhäufungen zu beobachten, wie wir schon bei Spontanheilung gesehen haben. Im Gegenteil zu letzterer treten bei Impfungen von fremdartigen Carcinomen die Plasmazellen als junge, gut definierte Elemente auf, und lassen kein Zeichen von Vakuolisierung oder andere Degenerationserscheinungen bemerken (Fig. 30). Auf Grund dieser Beobachtung wäre ich geneigt, zu denken, daß diese Plasmazellen örtlich entstehen. In den nächsten Zeiträumen findet man tatsächlich Plasmazellen, die mehr oder weniger degeneriert erscheinen. Nach dem 15. Tage ist die Untersuchung auf Plasmazellen immer negativ geblieben.

Immuntiere.

1) Die Parenchymzellen gehen bei Immuntieren viel rascher als bei normalen zugrunde. Die Degeneration geht in den zentralen wie auch in den peripherischen Teilen der Implantation vor, so daß, trotz der zweifach größeren gebrauchten Dosis, nur einige Carcinomelemente 4 Tage nach der Impfung noch zu finden sind; dann verschwinden sie auch, so daß am 9. Tage der ganze Prozeß zu Ende ist.

2) Auch hier, wie bei allen anderen Experimenten, ist die Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten seitens der Wirtstiere das erste eintretende Phänomen. Im Gegensatz zu den normalen Tieren aber bleiben sie in der Implantation, solange Parenchymzellen vorhanden sind. In Präparaten, z. B. von 4 Tagen, hat man unter kleiner Vergrößerung den Eindruck einer um die Tumorreste herum vorhandenen kleinzelligen Infiltration (Fig. 29); unter stärkerer Vergrößerung aber kann man gleich sehen, daß es sich nicht um Lymphocyten, sondern um degenerierte Tumorzellen und polymorphkernige Leukocyten handelt. Wenn die Reste der Implantation verschwinden, so gehen auch die polymorphkernigen Leukocyten zugrunde.

3) Zusammen mit den polymorphkernigen Leukocyten gibt es in den ersten 24 Stunden eine gewisse Einwanderung von Lymphocyten; ihre Zahl aber vergrößert sich nicht in späteren Stadien; diese Lymphocyten üben am Anfang phagocytäre Eigenschaften aus; wenn der Prozeß zu Ende geht, verwandeln sie sich in große Wanderzellen, die an der Vernarbung teilnehmen.

4) Bei Immuntieren habe ich nie Plasmazellen gefunden; nur am 7. Tage kommen im Fettgewebe, welches um die Implantation herumliegt, kleine, rundliche Elemente vor, deren Kern an den der Plasmazellen erinnert (Fig. 35x). Ihre Chromatinpartikelchen sind aber nicht so stark färbbar und der Zelleib ist kleiner; im Protoplasma liegen kleine metachromatisch blau-violett gefärbte Körnchen, welche nicht in Plasmazellen auftreten. Ich wäre also geneigt, diese Elemente, welche andererseits nur in spärlicher Zahl vorkommen, für nichts anderes als Azur-Granula enthaltende Lymphocyten zu halten. In meinen Abbildungen habe ich trotzdem diese Elemente mit dem Buchstaben x gezeichnet.

5) Ungefähr am 2. Tage kann man an der Peripherie der Implantation die Bildung von neuen, weiten Kapillaren sehen, dieselben sind von Blutkörperchen ausgefüllt, enthalten aber sehr spärliche Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten. Nach und nach treten diese neuen Kapillaren in die Implantation hinein, brauchen aber dazu ungefähr 5—7 Tage, d. h. sie treten zuerst auf, wenn die Parenchymzellen vollständig degeneriert und verschwunden sind.

6) Gleichzeitig mit der Bildung der Gefäße treten in den Präparaten auch Makrophagen auf, welche am Anfang an der Peripherie der Implantation bleiben, später aber, wenn die Gefäße in die Mitte der Implantation eintreten, auch dort vorhanden sind. Sobald die Makrophagen in der Implantation vorkommen, ersetzen sie die Lymphocyten in der phagocytären Eigenschaft. Ungefähr vom 2. Tage an bietet die Implantation ein Bild wie die Fig. 29 zeigt: in der Mitte ist nur eine kleine nekrotische Masse geblieben, ringsum findet man eine Zone, welche, obwohl in viel kleinerem Maßstab, unter kleinen Vergrößerungen an das schon bei

normalen Tieren beschriebene Reaktionsgewebe derselben Zeitperiode, erinnert (vergl. Fig. 29 mit Fig. 28). Unter stärkerer Vergrößerung aber — was, meiner Meinung nach, sehr wichtig ist — zeigt sich bei normalen Tieren die breite Zone hauptsächlich von Lymphocyten und Plasmazellen gebildet (Fig. 36), bei Immuntieren im Gegenteil sieht man nur eine innere Zone von Makrophagen (Fig. 34 a) und eine äußere, welche nur aus dem Vernarbungsgewebe besteht, und welche eigentlich nur einige Fibroblasten, Wanderzellen und polymorphkernige Leukocyten enthält (Fig. 34 b).

7) In den ersten Zeiträumen beobachtet man an der Peripherie der Implantation eine rasche Vermehrung von Fibroblasten, die in kleinen Gruppen sich anhäufen und als isolierte vergrößerte Elemente hervortreten (Fig. 32). Sehr rasch aber nehmen diese Fibroblasten wieder ein fast normales Aussehen an, und als solche sind sie in der Narbe später zu sehen. Ob einige dieser vergrößerten Fibroblasten degenerativ zerfallen, kann ich nicht entscheiden. Ich will nur hervorheben, daß diese Vermehrung und Vergrößerung der Fibroblasten immer vorkommt, wo die schon nekrotischen Teile der Implantation in direkte Berührung mit dem gesunden Wirtstiergewebe kommen; mit anderen Worten: unter denselben Verhältnissen tritt wieder das schon von uns bei Impfung von abgetötetem Material und von großen Dosen eines Spontantumorbreis (siehe oben) beobachtete Phänomen hervor (vergl. Fig. 26).

8) Bei Mäusen, welche gegen Flexnersches Carcinom immunisiert worden waren, habe ich in der Nähe der zweiten Implantation, nach den ersten 24—48 Stunden, ganz merkwürdige Elemente beobachtet, in deren Zelleib metachromatisch rot färbbare Granula in verschiedener Menge sich fanden (Fig. 32, 33). Einige von diesen Zellen erinnern an die schon von mir bei Impfung von abgetötetem Material beschriebenen Elemente (Fig. 27), andere aber hatten ein ganz anderes Aussehen und ihr Kern zeigte sich sehr oft in Mitose begriffen (Fig. 32 c und 33 c). Von all diesen metachromatisch färbbare Granula enthaltenden Elementen werde ich später zu sprechen haben.

D. Immunisierung mit Embryonenhaut.

Wie bekannt, können Mäuse gegen Krebs durch Impfung mit Mäuseembryonenhaut immunisiert werden. Ich habe die Impfstelle nach Uebertragung von Embryonenhaut untersuchen wollen, um festzustellen, ob während der Immunitätsbildung wieder die starke, schon in anderen Versuchen beobachtete Reaktion vorkommt oder nicht, ferner, um zu sehen, ob diese Reaktion bei mit Haut immunisierten Tieren ausbleibt. Dazu habe ich zwei Präparatserien von Frühstadien, die schon in der Sammlung des Laboratoriums waren, gebraucht. Da diese Präparate aus in Borrelscher Flüssigkeit fixierten Stückchen hergestellt waren, habe ich zum Vergleich noch einige Alk.-Az.-Präparate vorbereitet. Als Immuntiere bediente ich mich solcher Mäuse, die 6 Wochen vorher mit 0,05 ccm eines Embryonenhautbreis zweimal geimpft worden waren. Um die Immunität zu prüfen, wurde in 10 solcher Mäuse ein kleines Bruchstückchen von einem Mäusecarcinom (Stamm „B") mit der Hohlnadel verpflanzt.

Ich kann gleich sagen, daß auch in mit Embryonenhaut immunisierten Tieren keine besondere Reaktion vorkommt. Nur in den ersten 2—3 Tagen ist die lymphocytäre Einwanderung etwas stärker als bei mit Krebs immunisierten Mäusen. Plasmazellen kommen auch bei den mit Haut immunisierten Tieren nicht vor.

Was die Impfstelle nach Hautimpfungen betrifft, kann man den ganzen Prozeß kurz auf diese Weise zusammenfassen. In den 24—48 Stunden ist die Implantation von einer Menge von polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten überschwemmt. Die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten vermindert sich ziemlich rasch, während im Gegenteil die Zahl der Lymphocyten größer wird. Gleichzeitig findet man zwischen den schon präexistierenden Bindegewebselementen viele abgerundete ruhende Wanderzellen (Fig. 37); in einigen davon sind mitotische Teilungen zu finden (Fig. 38), welche an ähnliche, nach Verpflanzung von sporadischen Carcinomen auftretende Phänomene erinnern (vergl. Fig. 31). Teilungen in den Fibroblasten sind nur in den folgenden Tagen zu beobachten. Es ist zu bemerken, daß in diesen Experimenten

eine gewisse Zahl der eingewanderten Lymphocyten schon nach 48 Stunden sich in Wanderzellen verändern (Fig. 40). Durch die Vermehrung dieser verschiedenen Elemente bildet sich in ungefähr 5—7 Tagen eine Art von Kapsel um die Implantation herum (Fig. 41). Diese Kapsel enthält außer Fibroblasten und Wanderzellen hier und dort Anhäufungen von Lymphocyten, die in den folgenden Tagen nach und nach verschwinden. Von großem Interesse sind auch einige Elemente, welche nach den Eigenschaften des Protoplasmas den ruhenden Wanderzellen zuzuschreiben sind; während aber einige einen ganz charakteristisch dunkel gefärbten, grobgekörnten Kern (Fig. 39a) besitzen, haben andere einen unregelmäßigen chromatinarmen Kern (Fig. 39b).

Plasmazellen kommen auch hier vor, aber erst sehr spät, ungefähr am 20. Tage, und können nachher, bis die Implantation fast vollständig verschwunden ist (Fig. 42), noch beobachtet werden. Die Hautimplantationen bleiben lange Zeit im Gewebe und können noch nach 6—7 oder 8 Wochen gefunden werden. Zu dieser Zeit aber sind die Epithelzellen vollständig verschwunden und an ihrer Stelle ist nur eine kleine Cyste geblieben, welche einige Makrophagen enthält und von einem Narbengewebe begrenzt ist; zu dieser Zeit habe ich Plasmazellen nicht mehr gefunden.

Ich habe die Impfstelle noch *nach einer zweiten Impfung* von Embryonenhaut untersucht und habe feststellen können, daß die Epithelelemente viel rascher zugrunde gehen, die *lymphocytäre Reaktion viel kleiner ist und die Plasmazellen ausbleiben.*

E. Blutimpfungen.

Für diese Experimente wurden 4 Serien von je 10 Mäusen angelegt. Die Mäuse der ersten Serie wurden mit 0,01 ccm defibrinierten Mäuseblutes subkutan injiziert, die Tiere wurden zu regelmäßigen Zeiträumen getötet und die Impfstelle histologisch untersucht; die Mäuse der zweiten Serie wurden ebenso behandelt, aber statt defibrinierten Mäuseblutes habe ich kleine Bruchstückchen koagulierten Blutes mit der Hohlnadelmethode subkutan eingeführt. Die Mäuse der dritten

Serie bekamen subkutan 0,5 ccm defibrinierten Blutes zum Immunisierungszweck; nach 10 Tagen wurden sie wie die Tiere der zweiten Serie behandelt. Die Mäuse der vierten Serie, welche schon mit Krebs immunisiert worden waren, habe ich mit 0,01 ccm defibrinierten Blutes wieder geimpft und die Impfstelle wie gewöhnlich zu bestimmten Zeitintervallen untersucht.

In den normalen Mäusen war die Impfstelle makroskopisch nach 6 Tagen nicht mehr erkennbar; in allen immunisierten Mäusen kam dieselbe Erscheinung nach 4 Tagen vor.

Zwischen den Mäusen, die mit defibriniertem Blut und denjenigen, welche mit koaguliertem Blut behandelt wurden, habe ich histologisch an der Impfstelle keine Verschiedenheit beobachtet. Nur bei den letzteren war vielleicht die in beiden Fällen geringe Einwanderung der polymorphkernigen Leukocyten etwas stärker.

In den normalen Mäusen konnte man schon nach 48 Stunden zwischen mehreren Lymphocyten und Makrophagen einige Plasmazellen finden; nach 4 Tagen, als die Lymphocyten größtenteils verschwunden waren, hatte sich die Zahl der Plasmazellen vermehrt, sodaß sich in allen Schnitten kleine Anhäufungen derselben neben den noch nicht von den Makrophagen aufgenommenen Blutkörperchen zeigten.

In den Blutimmuntieren blieb nach der zweiten Einspritzung die Einwanderung der Leukocyten in engeren Grenzen; Plasmazellen habe ich nie in solchen Mäusen gefunden.

Die mit Tumorgewebe immunisierten Tiere boten noch einige Bilder, die mit denen bei Einspritzung von Blutkörperchen normaler Mäuse identisch waren; auch hier traten die Plasmazellen in vielleicht noch größerer Menge hervor; die Abbildung 43 gibt ein schönes Beispiel von einer kleinen Plasmazellenanhäufung bei einem der obengenannten Tiere, 4 Tage nach der Impfung.

Die Versuche mit Blut stimmen also mit allen anderen Beobachtungen überein; besonders ist das frühe Auftreten von Plasmazellen bei Normaltieren (2—4 Tage nach der Blutimpfung) zu betonen, was dem raschen Zustandekommen der

Immunität nach Blutbehandlung entspricht. Von besonderer Wichtigkeit und Interesse ist das Vorkommen derselben Reaktion und der Plasmazellen bei krebsimmunen wie bei normalen Tieren, was eigentlich zu erwarten war; die Tiere waren gegen Krebs, nicht gegen Blut immunisiert. Dies zeigt uns, welch hohen Grad von Feinheit diese „in vivo“ vor sich gehenden Reaktionen besitzen.

Uebersicht der Resultate.

Mit den Blutversuchen sind meine experimentellen Untersuchungen vorläufig abgeschlossen, obwohl sie keineswegs vollständig sind. Ich habe weder das Blut noch die Lymphdrüsen und die blutbildenden Organe berücksichtigt, obwohl schon am Anfang die in großen Entfernungen von den Tumoren resp. von den Impfstellen beobachteten Veränderungen des Fett- und Bindegewebes vermuten lassen, daß auch in diesen Organen Phänomene wahrscheinlich vorkommen, die für das Verständnis der Krebsimmunitätsbildung von Bedeutung sein dürften. Ich habe weiter absichtlich meine Versuche auf Carcinome und auf Mäuse beschränkt, obwohl es doch wertvoll gewesen wäre, die ganze Reihe von Versuchen mit anderen Tieren und Sarkomen zu wiederholen. Auch die Anwesenheit und das Ausbleiben der Plasmazellen unter verschiedenen Verhältnissen bedürfen vielleicht genauerer Untersuchung.

Trotzdem scheint es mir, daß schon aus den gemachten Versuchen einige Schlußfolgerungen allgemeinen Charakters, welche auch zur Orientierung weiterer Studien dienen könnten, erlaubt sind. Der Klarheit der Darstellung halber halte ich es für wertvoll, die verschiedenen Reaktionselemente getrennt zu betrachten.

1) Die polymorphkernigen Leukocyten. Sie sind die ersten Zellen, welche auf der Impfstelle erscheinen; sie offenbaren unter aseptischen Bedingungen keine eigentliche sichtbare phagocytäre Tätigkeit, degenerieren gleich an Ort und Stelle und verschwinden endlich; nur einige vergrößern sich und bleiben als dauernde Elemente im Stroma der neuen Tumoren oder im Narbengewebe erhalten.

Die polymorphkernigen Leukocyten scheinen in keinem bestimmten Zusammenhang mit der Entstehung der Immunität zu stehen; tatsächlich wurde ihre Anwesenheit in keiner Weise von dem verschiedenen gebrauchten Impfmaterial beeinflußt; sie kommen in gleichen Mengen bei Uebertragung von gut entwickelten Tumoren, bei normalen und immunisierten Tieren, nach Impfung von abgetötetem Material, sowie von Blut oder von fremdartigen Tumoren vor. Nur die Zeit ihres Verschwindens hat sich in den verschiedenen Experimenten etwas verändert; während sie nur sehr kurz in der Umgebung von gesunden lebendigen Parenchymzellen bleiben, können sie während mehrerer Tage in der Nähe von etwas mehr oder weniger degenerierten Elementen, oder von groben Bindegewebsresten beobachtet werden.

Diese Tatsache ist, meiner Meinung nach, sehr wichtig, indem sie uns vermuten läßt, welche Funktion die polymorphkernigen Leukocyten bei subkutanen Impfungen von Carcinomen, oder abgetötetem Material, oder Blut, ausüben; es ist anzunehmen, daß sie nicht nur das Terrain für die anderen Zellformen bereiten, sondern auch die nicht mehr lebendigen Elemente und die nekrotischen Reste resorptionsfähig machen; ob dazu auch die in ihrem Körper enthaltenen Stoffe eine Rolle spielen und ob sie das schon abgetötete Material in eine Art Lösung bringen, war durch diese morphologische Untersuchung nicht möglich, festzustellen[1]).

2) Die Lymphocyten (kleine, amöboide Wanderzellen Maximow, ungekörnte Leukocyten Weidenreich). Sie kommen in sehr großer Menge während der Immunitäts-

1) Diese Schlußfolgerungen wären in Uebereinstimmung mit den neulich erschienenen Resultaten von Schultze (Zieglers Beiträge, 1909, Heft 1). Der Verf. hat, mit Hilfe einer für Gewebsschnitte modifizierten Röhmann-Spitzer-Reaktion — der Indophenylblausynthese — in den Leukocyten ein Oxydationsferment färberisch dargestellt. Nach dem Verf. scheint die Wirksamkeit dieses Ferments sich (in Verbindung mit anderen Fermenten) einmal in der Zelle selbst zu entfalten, wofür das Vorkommen von Fett, Glykogen, Pigment, Eisen an der gleichen Stelle spricht, aber auch nach Zerstörung der Zelle außerhalb des Zelleibes bei Auflösung abgestorbener Gewebe.

bildung in der Umgebung der Impfstellen vor; wenn die Parenchymelemente (Carcinome, Embryonenhaut usw.) vollständig zugrunde gegangen sind, vermindert sich allmählich ihre Zahl und endlich verschwinden sie.

Ihr Zusammenhang mit dem Immunitätsmechanismus kann, glaube ich, nach den von mir beschriebenen Experimenten nicht geleugnet werden: ihre Anwesenheit während der Spontanheilung kann nicht als ein Zufall betrachtet werden, da sie auch nach Impfungen von sporadischen, nicht wachsenden Carcinomen, von Embryonenhaut hervortreten, d. h. nach Uebertragung irgendeines Materials, welches fähig ist, die Maus gegen Krebs resistent zu machen. Sie bleiben aus oder erscheinen in ganz geringen Mengen, wenn die Tiere einmal immun sind, sowie nach Impfungen von abgetöteten (gefrorenen und zerriebenen) Tumoren, welche nicht imstande sind, die Tiere zu immunisieren.

Ihre Anwesenheit ist ferner nicht von der Größe der Dosis abhängig; wir haben tatsächlich gesehen, daß z. B. bei Mäusen, welche mit einer ganz kleinen Dosis von Rattencarcinom immunisiert worden waren, auch wenn die Dosis der zweiten Impfung mehr als doppelte gewesen ist, die Lymphocyten fast vollständig ausgeblieben sind.

Bei wachsenden und gut entwickelten Tumoren (Carcinomen) treten kleine lymphocytäre Anhäufungen nur an Stellen auf, welche als Punkte lokaler Heilung betrachtet werden dürfen; die Resultate der von anderen Autoren an partiell heilenden malignen Geschwülsten des Menschen gemachten Beobachtungen stimmen hiermit überein.

Die Lymphocyten scheinen nur in irgendeiner unbekannten Weise durch etwas veränderte aber auch nicht vollständig gestorbene Elemente aktiv chemotaktisch gereizt zu werden: gesunde Zellen und nekrotische Massen rufen fast keine lymphocytäre Reaktion hervor.

Wie ich schon erwähnt habe, und wie die Abbildungen zeigen, bleiben die Lymphocyten in direkter Beziehung zu den veränderten Parenchymzellen, bis dieselben zerfallen

sind, danach verschwinden auch sie allmählich; sind die Tiere einmal immunisiert, so ist eine zweite Impfung des schon für Immunisierung gebrauchten Carcinoms nicht mehr imstande, dieselbe starke Reaktion hervorzurufen. Dies läßt uns vermuten, daß 1) die Carcinomzellen in irgendeiner unbekannten Weise die Lymphocyten **spezifisch** beeinflussen können, 2) daß die so beeinflußten Lymphocyten die Immunität auf den ganzen Mäusekörper verbreiten. Für solche Vermutungen sprechen folgende Argumente:

a) Ein gut gewachsener Tumor (sehr kleine lymphocytäre Reaktion) kann die Tiere nur teilweise gegen eine zweite Impfung schützen.

b) Tiere, die mit einem gewissen Carcinom immunisiert sind, besitzen nur eine partielle Resistenz gegen andere Carcinome (Spezifität der Reaktion).

c) Bei Tieren, die nur partiell immunisiert sind, kommt die lymphocytäre Reaktion teilweise wieder vor.

d) Die beste und leichteste Art, Mäuse gegen einen Krebs zu immunisieren, ist, nicht zu kleine Dosen desselben Carcinoms anzuwenden (Spezifität der Reaktion): die Immunisation mit Embryonenhaut kann manchmal nicht genügend hoch sein; Blut immunisiert nur für eine kurze Zeitperiode.

e) Die lymphocytäre Reaktion tritt wieder nach Blutimpfungen in Mäusen, die mit Krebs gegen Krebs immunisiert wurden, hervor; nicht aber nach denselben Blutimpfungen in Mäusen, die mit Blut immunisiert waren (Spezifität der Reaktion).

An dieser Stelle wäre die schwierige Frage in Betracht zu ziehen, woher die Lymphocyten stammen, die in so großen Mengen nach 48 Stunden auf der Impfstelle vorkommen, ferner, auf welchem Wege sie am Ende des Resorptionsprozesses verschwinden. Teilungen sind im umliegenden Gewebe tatsächlich vorhanden, sie sind aber verhältnismäßig selten und können nicht in so kurzer Zeit eine so außerordentlich große Menge von Elementen, welche in einigen Fällen mehr als die Hälfte eines ziemlich großen Tumors bilden, erzeugen. Ich wäre also geneigt, mich der Anschauung derjenigen Autoren anzuschließen, welche den Lymphocyten die Fähigkeit, sich unter verschiedenen Reizungen amöboid

zu bewegen, zuschreiben und anzunehmen, daß sie aus den Blutgefäßen eventuell auch aus den Lymphbahnen aktiv emigrieren können; ob die Lymphocyten am Ende des Resorptionsprozesses teilweise in die Blutbahnen oder in den Lymphstrom aktiv zurückkehren können, ist bei dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht zu entscheiden.

3) Die Plasmazellen. Viel von dem Obengesagten könnte für diese Elemente wiederholt werden. Besonders für ihre Anwesenheit während der Immunitätsbildung im Fett- und Bindegewebe, in großen Entfernungen von der Impfstelle, muß ich auch diesen Elementen eine sehr wichtige Rolle für die Krebsimmunität zuschreiben. Daß es sich hier um normale Bilder handelt, habe ich schon oben auszuschließen gesucht. Will man trotzdem annehmen, daß schon normalerweise im Fett- und Bindegewebe der Mäuse Plasmazellen existieren, so handelt es sich sicher um spärliche Exemplare, welche den Wert der von mir nur während der Immunitätsentstehung beobachteten Plasmazellenanhäufungen nicht vermindern können. Leider kennen wir heutzutage gar nichts über die Funktion dieser merkwürdigen Elemente. Sie geben uns aber einen Fingerzeig, daß der Mechanismus der Krebsimmunität nicht nur mit einer lokalen Reaktion verbunden ist, sondern mit Veränderungen des übrigen Tierkörpers zusammenhängt. Es ist erlaubt zu vermuten, daß die Plasmazellen selbst den morphologischen Ausdruck eines organischen Verteidigungsprozesses vorstellen; andererseits wäre es unmöglich zu verstehen, warum sie bei Immuntieren weder an der Impfstelle, noch im übrigen Fett- und Bindegewebe vorkommen oder doch nur in so kleiner Menge, daß sie nicht nachweisbar sind.

4) Die Makrophagen. Was ich unter diesem Namen verstehe, brauche ich nicht nochmals an dieser Stelle zu erwähnen; auch ihre Funktion scheint mir genügend deutlich. Es ist nur noch einmal zu erwähnen, daß sie in die Impfstelle nur mit den Gefäßen zusammen eintreten, und ihre phagocytäre Fähigkeit nur gegen Elemente, die noch nicht voll-

ständig zugrunde gegangen sind, ausüben. Ob sie bei der Verdauung des zerfressenen Materials bei der Immunitätsbildung eine Rolle spielen, kann ich, meinen Experimenten nach, nicht ausschließen.

5) Die Mastzellen scheinen keine Rolle bei der Immunitätsbildung zu spielen. Wir haben gesehen, daß sie im Stroma von gut wachsenden Tumoren als normale Elemente bleiben; bei Spontanheilung scheinen sie noch zu degenerieren und zu zerfallen.

Ich möchte gern kurz die merkwürdigen, metachromatisch färbbare Granula enthaltenden Elemente, welche auf der Impfstelle nach der Impfung mit abgetötetem Material (Fig. 27) und mit fremdartigen Carcinomen in Immunmäusen vorkommen (Fig. 32 und 33), hervorheben. Ich wäre geneigt zu denken, daß einige (Fig. 27) nichts anderes als degenerierte Mastzellen sind (vergl. auch Fig. 15); daß die anderen (Fig. 32 und 33) gewöhnliche große Lymphocyten sind, welche metachromatisch färbbare Granula von zerfallenen Mastzellen in ihren Körper aufgenommen haben. Dies wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit in solchen Elementen nicht nur von metachromatischen Körnchen, sondern auch von Zellenresten (Fig. 33 c). Ob die in Mitose begriffenen Elemente (Fig. 32 c und 33 a), welche wieder metachromatische Körnchen besitzen, Mastzellen oder Lymphocyten, welche die Granula aufgenommen haben, sind, scheint mir fast unmöglich, ohne andere angestellte Versuche, zu entscheiden.

6) Die Fibroblasten. Sie scheinen in keiner direkten Beziehung mit der Immunitätsbildung zu stehen und sind besonders von den gesunden Krebszellen gereizt.

Wie aus den Untersuchungen über die Frühstadien von gutwachsenden Carcinomen bei normalen Mäusen hervorgeht, ist in diesen Fällen die Fibroblastenwucherung von einer angioblastischen Reaktion (Endothelzellensprossung — Bildung von neuen Gefäßen) begleitet.

Bei Impfungen derselben Carcinome bei Immuntieren bleiben die fibroblastische und angioblastische Reaktion aus. Die einzige mögliche Erklärung dieses Phänomens ist noch heutzutage die schon von Bashford und seinen Mitarbeitern (Royal Society Proc.

London B., Vol. 79, 1907; Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 1, Heft 4, p. 543) gegebene; die Verf. denken, daß die Aenderung der chemotaktischen Wirkung der Krebszellen auf die Gewebe (Bindegewebe und Gefäße) des Wirtstieres auch von einer aktiv erworbenen Veränderung der Gewebe des Wirtstieres selbst begleitet ist.

Nach Impfungen von abgetöteten Carcinomzellen kommt wieder eine starke fibroblastische Reaktion vor. Es ist nicht möglich, vorläufig eine Erklärung dieses merkwürdigen Phänomens zu geben; man kann nur hervorheben, daß im Gegenteil mit Uebertragungen von gesunden lebendigen Elementen die Reaktion eine kürzere Zeitperiode dauert und von fast keiner Gefäßneubildung begleitet ist, eine solche tritt in kleinen Verhältnissen nur viele Tage nach der Impfung der abgetöteten Zellen hervor, wenn die Vernarbungsphase schon eingetreten ist.

7) Die anderen Bindegewebselemente (ruhende Wanderzellen, Riesenzellen usw.) scheinen, wie genügend aus den Versuchen hervorgeht, nicht zur Krebsimmunität Beziehungen zu haben; sie spielen eine Rolle nur bei den schließenden Vernarbungs- und Organisationsprozessen, welche eigentlich nicht viel von den von anderen Autoren bei verschiedenen Tieren untersuchten verschieden sind.

Am Schluß dieser Arbeit ist es mir eine sehr angenehme Pflicht, meinen respektvollen Dank dem Committee of the Imperial Cancer Research Fund für die Erlaubnis, in ihrem so vortrefflich eingerichteten Laboratorium zu arbeiten, auszudrücken. Ich bin besonders dem Direktor des Laboratoriums, Herrn Dr. Bashford, für das in so reichlicher Menge zu meiner Verfügung gestellte Material und für die mir gebotene Gelegenheit, Experimente aller Art auszuführen, dankbar. Den Assistenten des Laboratoriums, meinen Kollegen, Herrn Dr. Murray, Herrn Dr. Haaland, Herrn Dr. Russell und Herrn Dr. Bowen, welche mir bei meinen Untersuchungen sehr hilfsbereit gewesen sind, möchte ich auch meinen besten Dank aussprechen.

Sämtliche Abbildungen von meinen Präparaten sind nach Zeichnungen von Herrn J. R. Ford verfertigt worden.

Erklärung der Abbildungen.

Für alle Figuren gültige Bezeichnungen.

Carc.Z. = Carcinomzellen.
Edk. = Endozellenkerne.
Eos.Lkc. = eosinophile Leukocyten.
Erc. = Erythrocyten.
Fbl. = Fibroblasten.
L. = Gefäßlumen.
Lmc. = Lymphocyten
Mk. = Makrophagen.
Mz. = Mastzellen.
P. = Zerfallsprodukte von Zellen.
Plz. = Plasmazellen.
pl.Lkc. = polymorphkernige Leukocyten.
Rz. = Riesenzellen.
ruh.Wz. = ruhende Wanderzellen.
Wz. = Wanderzellen.

Alle Abbildungen stellen Carcinome oder Bindegewebselemente der Maus dar und sind mit Hilfe der Abbe-Zeissschen Zeichenkamera gezeichnet worden. Höhe des Arbeitstisches = $30^1/_2$ cm, Länge des Tubus = 160 mm.

Tafel I.

Fig. 1. Fibroblasten des normalen Bindegewebes. Alkohol-Azur, Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 2. Elemente des normalen Bindegewebes. Methode wie Fig. 1. Obj. 2 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Fig. 3. Ruhende Wanderzellen des normalen Subkutangewebes, a, mit tiefblau gefärbten Körnchen, b, c, d, e, ohne bestimmte Körnelung. Methode und Vergrößerung wie Fig. 2.

Fig. 4. Lymphocyten des normalen Subkutangewebes. Methode und Vergrößerung wie Fig. 2.

Fig. 5. Fettzelle des normalen Bindegewebes. Methode und Vergrößerung wie Fig. 2.

Fig. 6. Eosinophile Leukocyten, polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten in der Nähe einer kleinen Blutung. Frühstadien von Carcinom 27 in normalen Mäusen, 11 Tage nach der Verpflanzung. Zenker-Giemsa. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 7. Bildung des neuen Stromas in Frühstadien von Carcinom 27, 4 Tage nach der Verpflanzung. Obj. 3 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 4.

Fig. 8. Elemente des Stromas von gut entwickelten Carcinomen, Lymphocyten und Erythrocyten in einer kleinen Stelle von lokaler Heilung, Carcinom 65. Zenker-Weigert-van Gieson. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 9. Durchschnitt der ganzen Implantation des Carcinoms 27, 11 Tage nach der Verpflanzung, partielle Degeneration des Parenchyms und entsprechende Reaktion. Alk.-Polychromes-Methylenblau. Obj. 35 mm, Apochr. Zeiss, Komp.-Ok. 6.

Fig. 10. Eosinophile Leukocyten, polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten bei Spontanheilung. Carcinom 65. Zenker-Giemsa. Obj. 2 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Tafel II.

Fig. 11. Bild der Spontanheilung. Ausführliche Erörterung im Text. Carcinom $\frac{65}{24\,B}$. Alk.-Mbl. Obj. 4 mm, Apochr. Zeiss, Komp.-Ok. 6.

Fig. 12. Degenerierte Carcinomzellen, von Makrophagen umringt. Carcinom $\frac{32}{51\,A}$. Methode wie Fig. 11. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Komp.-Ok. 6.

Fig. 13. Plasmazellen und Lymphocyten in den Gefäßumgebungen bei Spontanheilung. Material und Methode wie Fig. 11, Vergrößerungen wie Fig. 12.

Fig. 14. Ueberwucherung des Stromas und plasma-zelluläre Anhäufungen am Anfang der Spontanheilung, Borrel. Carcinom. Methode wie Fig. 11. Obj. 2 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Fig. 15. Degenerierte Mastzellen mit roter und blauer Körnelung. Spontanheilung. Material und Methode wie Fig. 11. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 16. Große charakteristische Makrophagen. Spontanheilung. Carcinom $\frac{65}{24\,C}$. Methode und Vergrößerungen wie Fig. 15.

Fig. 17. Makrophagen, welche Zellenreste aufgenommen haben. Material, Methode und Vergrößerungen wie Fig. 15.

Fig. 18. Riesenzelle, durch das Verschmelzen von Makrophagen entstanden. Material, Methode und Vergrößerungen wie Fig. 16.

Fig. 19. }
Fig. 20. } Fremdkörperriesenzellen, Sarkom $\frac{92}{14\,B}$. Alk.-Az. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 21. Epithelialriesenzelle von einem Präparat von Haaland Tumor $\frac{37}{10\,A}$. Nur teilweise gezeichnet. Vergrößerung wie Fig. 19 und 20.

Fig. 22. Neugebildete Kapillare, von Lymphocyten erfüllt. Spontanheilung. Carcinom $\frac{65}{24\,C}$. Alk.-Mbl. Obj. 3 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40 Komp.-Ok. 6.

Fig. 23. Isolierte Plasmazellen im Fettgewebe. Aus einem Präparat von in großen Entfernungen vom Tumor herausgeschnittenen Bindegewebe. Spontanheilung $\frac{\text{Jensen}}{139\,B}$. Alk.-Az. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 24. Plasmazellen im Fettgewebe und im perivaskulären Raum. Material, Methode und Vergrößerung wie Fig. 23.

Tafel III.

Fig. 25. Zur Erklärung der unbedeutenden Veränderungen des Bindegewebes in der Nähe der Carcinomimplantation bei Krebsimmuntieren. 4 Tage nach der Impfung eines Bruchstückchens des Carcinoms 27. Alk.-Az. Obj. 2 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Fig. 26. Hypertrophie und Vermehrung der Fibroblasten nach Impfung von abgetötetem Material: a) nekrotisches Gewebe, b) Fibroblastenwand. 2 Tage nach der Uebertragung von Carcinom $\frac{63}{25\,A}$ gefroren und zerrieben. Methode wie Fig. 25. Obj. 3 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Fig. 27. In Degeneration begriffene Mastzellen, (?). Material und Methode wie Fig. 26. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 28. Durchschnitt der ganzen Implantation von Flexner-Rattencarcinom in Mäusen. 7 Tage nach der Verpflanzung. Uebermäßige Ausbreitung der lymphocytären Reaktion. Alk.-Az. Obj. 35 mm, Apochr. Zeiss, Komp.-Ok. 6.

Fig. 29. Durchschnitt der ganzen Implantation von Flexner-Rattencarcinom in Mäusen, die mit demselben Tumor immunisiert waren. 7 Tage nach der Impfung. Vollständige Degeneration der Parenchymelemente. Reaktionsgewebe sehr wenig ausgebreitet, bestehend hauptsächlich aus polymorphkernigen Leukocyten und Makrophagen. Methode und Vergrößerung wie Fig. 28.

Fig. 30. Plasmazellenanhäufung im Fettgewebe aus einem Präparat von in großer Entfernung von der Implantation herausgeschnittenem Bindegewebe. Impfung von Flexner-Rattencarcinom in Mäuse, 11 Tage nach der Uebertragung. Alk.-Az. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Tafel IV.

Fig. 31. Mitose in einer ruhenden Wanderzelle. Aus dem umliegenden Bindegewebe einer Implantation von Carcinom 285, 2 Tage nach der Uebertragung. Methode und Vergrößerung wie Fig. 30.

Fig. 32. Große Fibroblasten und metachromatisch färbbare Granula enthaltende Elemente aus der Nähe einer Implantation von Flexner-Carcinom, in mit demselben Tumor immunisierten Mäusen. 2 Tage nach der Uebertragung. Zenker-Mbl. Vergrößerung wie Fig. 30.

Fig. 33. Elemente mit metachromatisch färbbaren Granula. a) in Mitose, b) in Degeneration begriffen, c) mit einem zerfressenen polymorphkernigen Leukocyten. Material, Methode und Vergrößerung wie Fig. 32.

Fig. 34. Zur Erklärung der Elemente, welche an der Peripherie der Implantation von Flexner-Rattencarcinom, in mit demselben Tumor immunisierten Mäusen sich finden. a) innere Zone (aus Makrophagen bestehend), b) äußere Zone (aus polymorphkernigen Leukocyten und Fibroblasten bestehend). 7 Tage nach der Uebertragung. Alk.-Az. Obj. 3 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,40, Komp.-Ok. 6.

Fig. 35. Elemente (x) mit Az.-Granula (?); aus demselben Präparat. Obj. 1,5 mm, Apochr. Zeiss, Apert. 1,30, Komp.-Ok. 6.

Fig. 36. Zur Erläuterung der Elemente, welche im Reaktionsgewebe nach Impfung mit Flexner-Rattencarcinom in normalen Mäusen sich finden (Lymphocyten, Plasmazellen und spärliche Fibroblasten), 2 Tage nach der Impfung. Methode und Vergrößerung wie Fig. 34.

Fig. 37. Ruhende Wanderzellen, die sich abgerundet haben. In der Umgebung einer Embryonenhautimplantation, 24 Stunden nach der Uebertragung. Borrel-Eisenhämatoxylin. Vergrößerung wie Fig. 34.

Fig. 38. Mitose in ruhenden Wanderzellen und vergrößerten Lymphocyten. Material wie oben, 48 Stunden nach der Uebertragung. Vergrößerung wie Fig. 34.

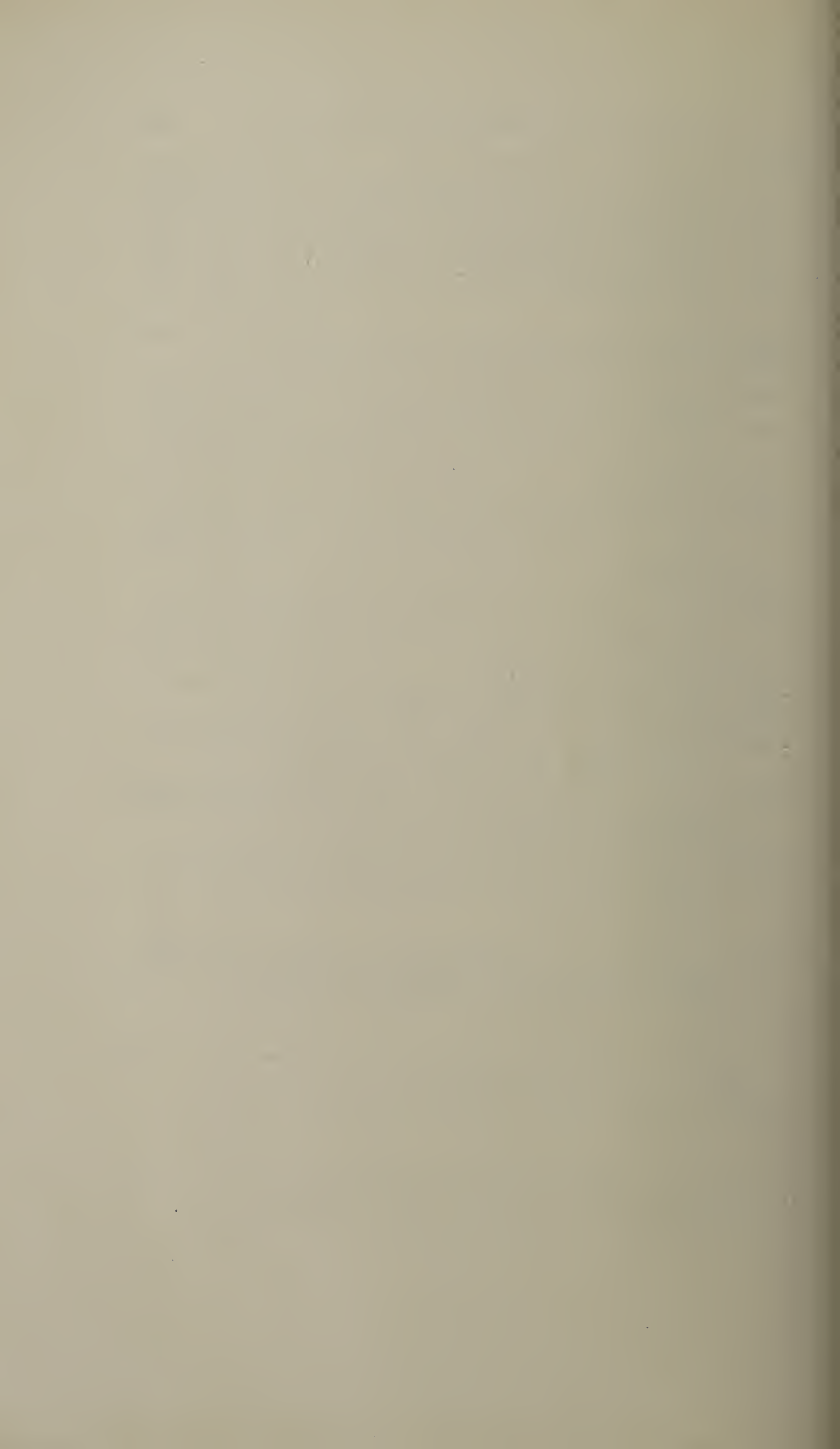
Fig. 39. Zwei verschiedene Formen von ruhenden Wanderzellen. Material, Methode und Vergrößerung wie Fig. 34.

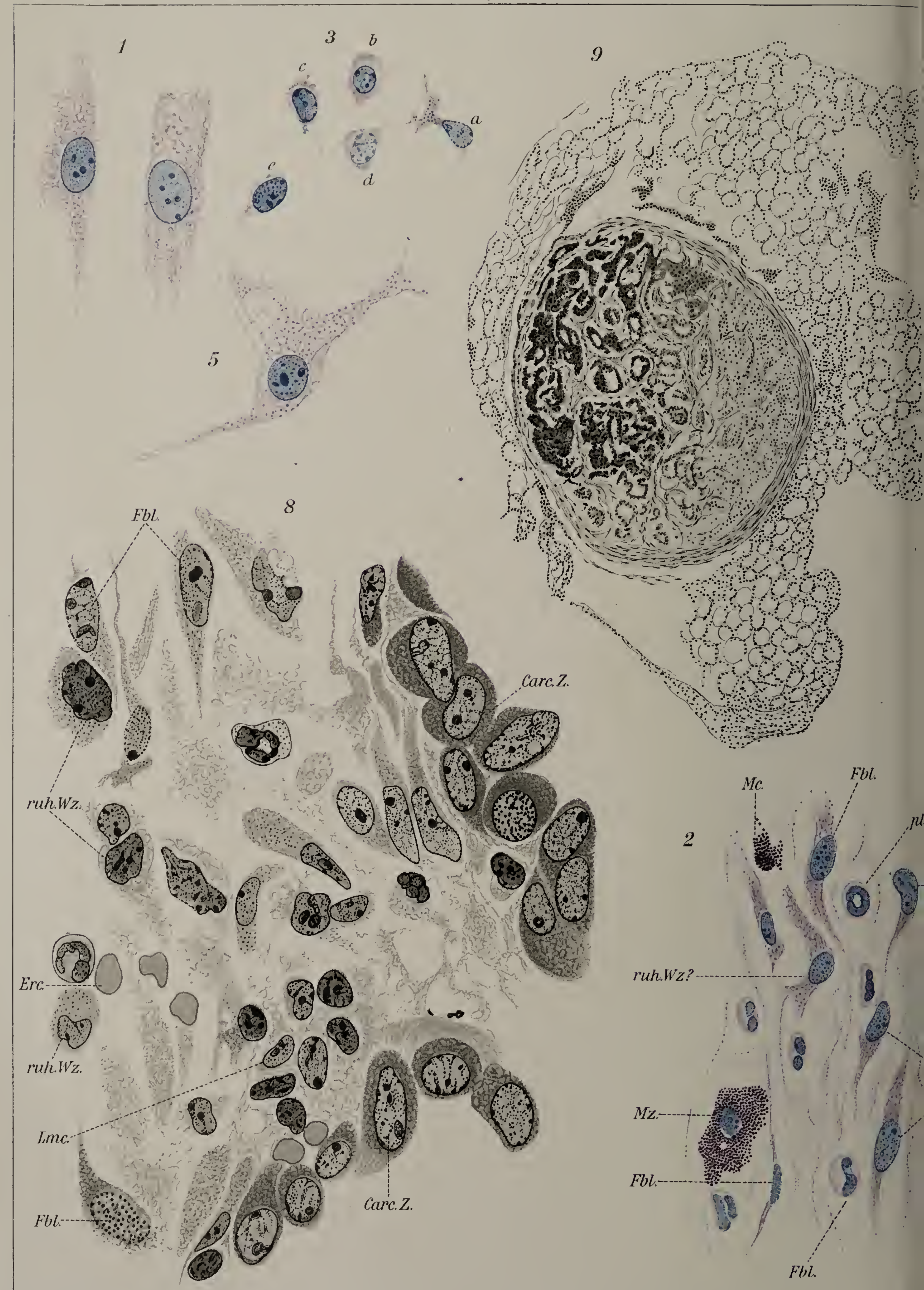
Fig. 40. Wanderzellen in der Nähe der Embryonenhautimplantation. Material, Methode und Vergrößerung wie Fig. 38.

Fig. 41. Junges Narbengewebe aus der Wand einer Embryonenhautimplantation in normalen Mäusen, 8 Tage nach der Uebertragung. Methode und Vergrößerung wie Fig. 38.

Fig. 42. Plasmazellen aus der Wand einer Embryonenhautimplantation in normalen Mäusen, 30 Tage nach der Uebertragung. Alk.-Az. Vergrößerung wie Fig. 38.

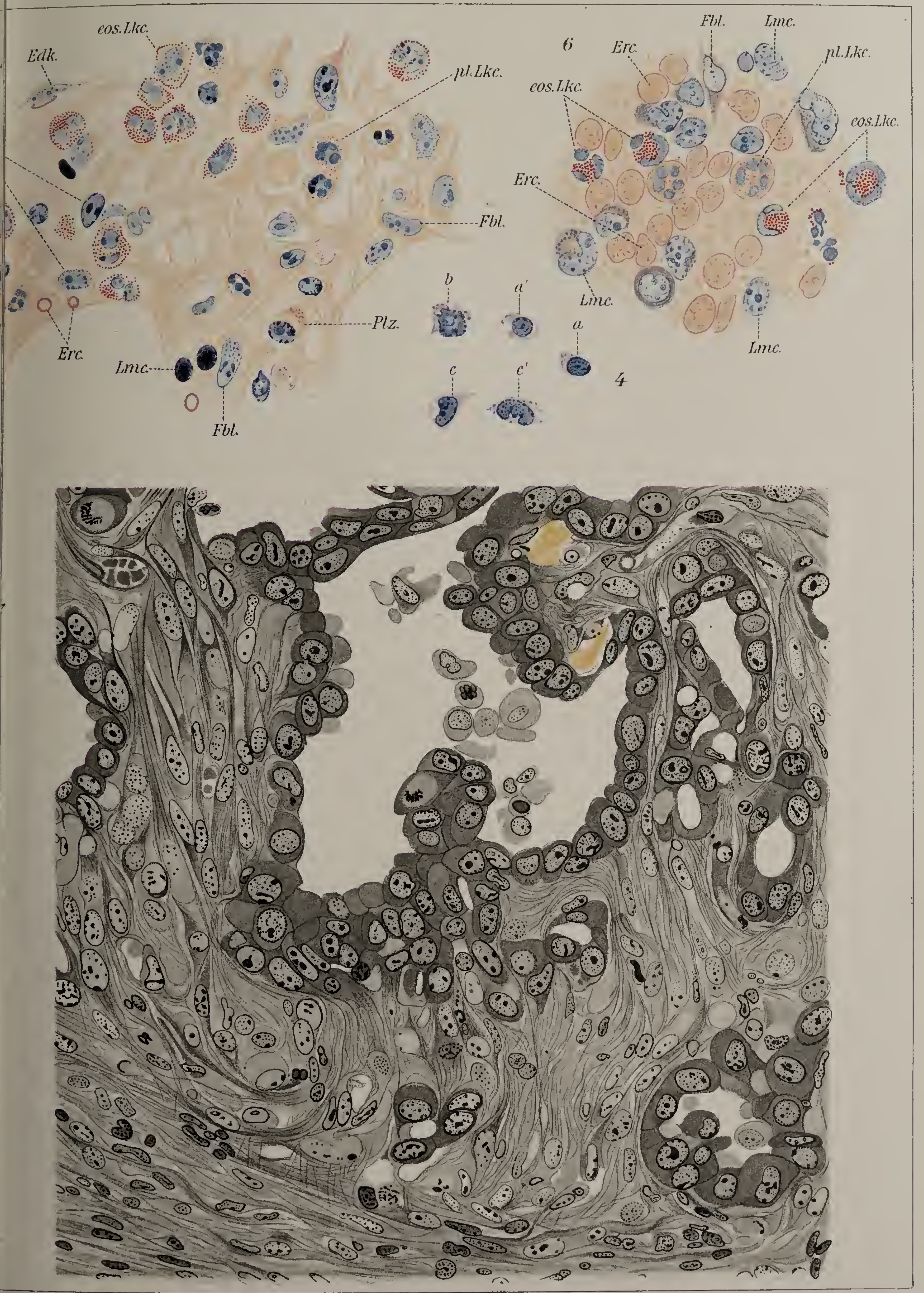
Fig. 43. Plasmazellen-Anhäufungen im Subkutangewebe, 4 Tage nach der Impfung von defibriniertem Blut, in mit Krebs immunisierten Mäusen. Zenker-Mbl. Vergrößerung wie Fig. 38



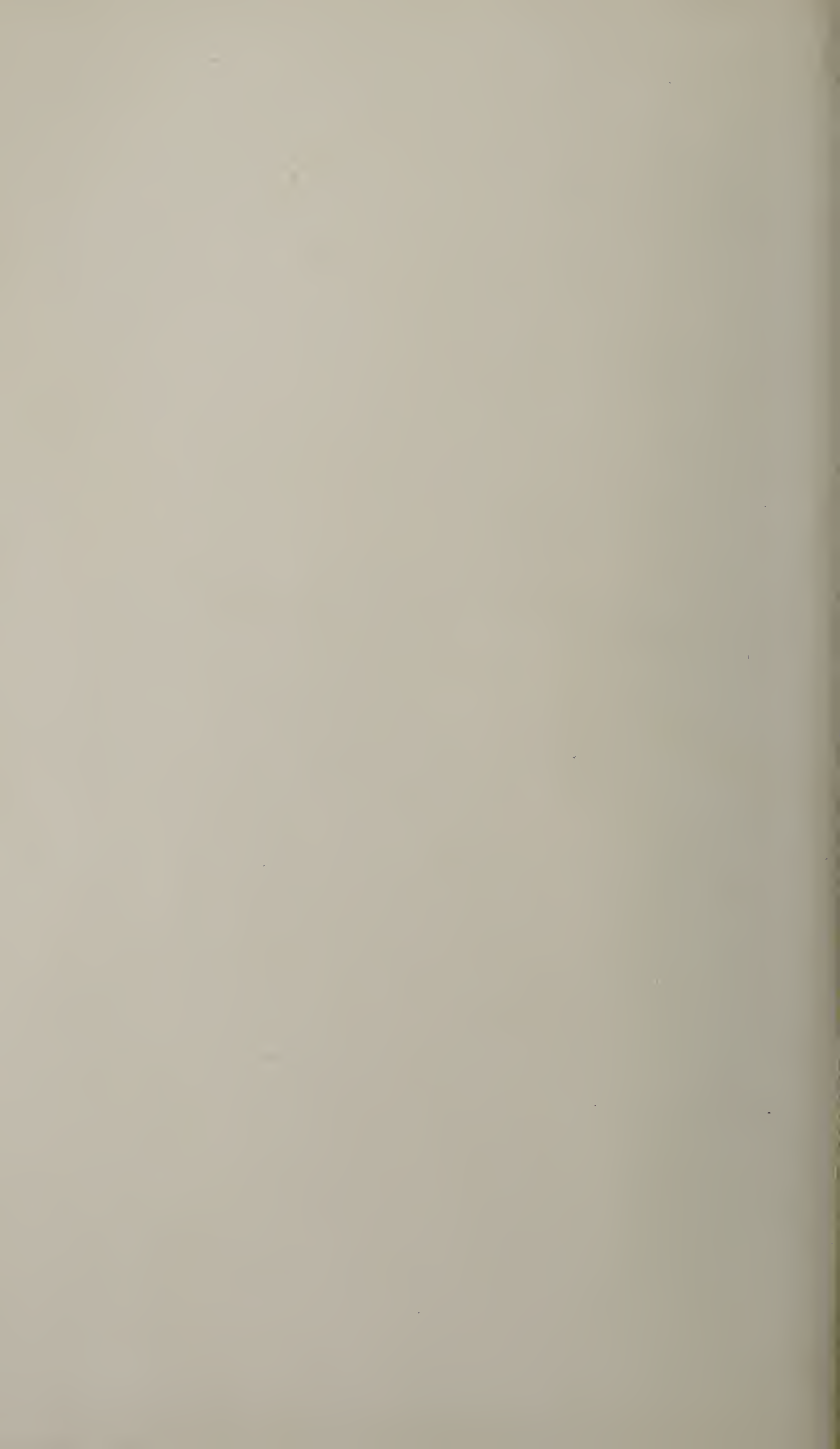


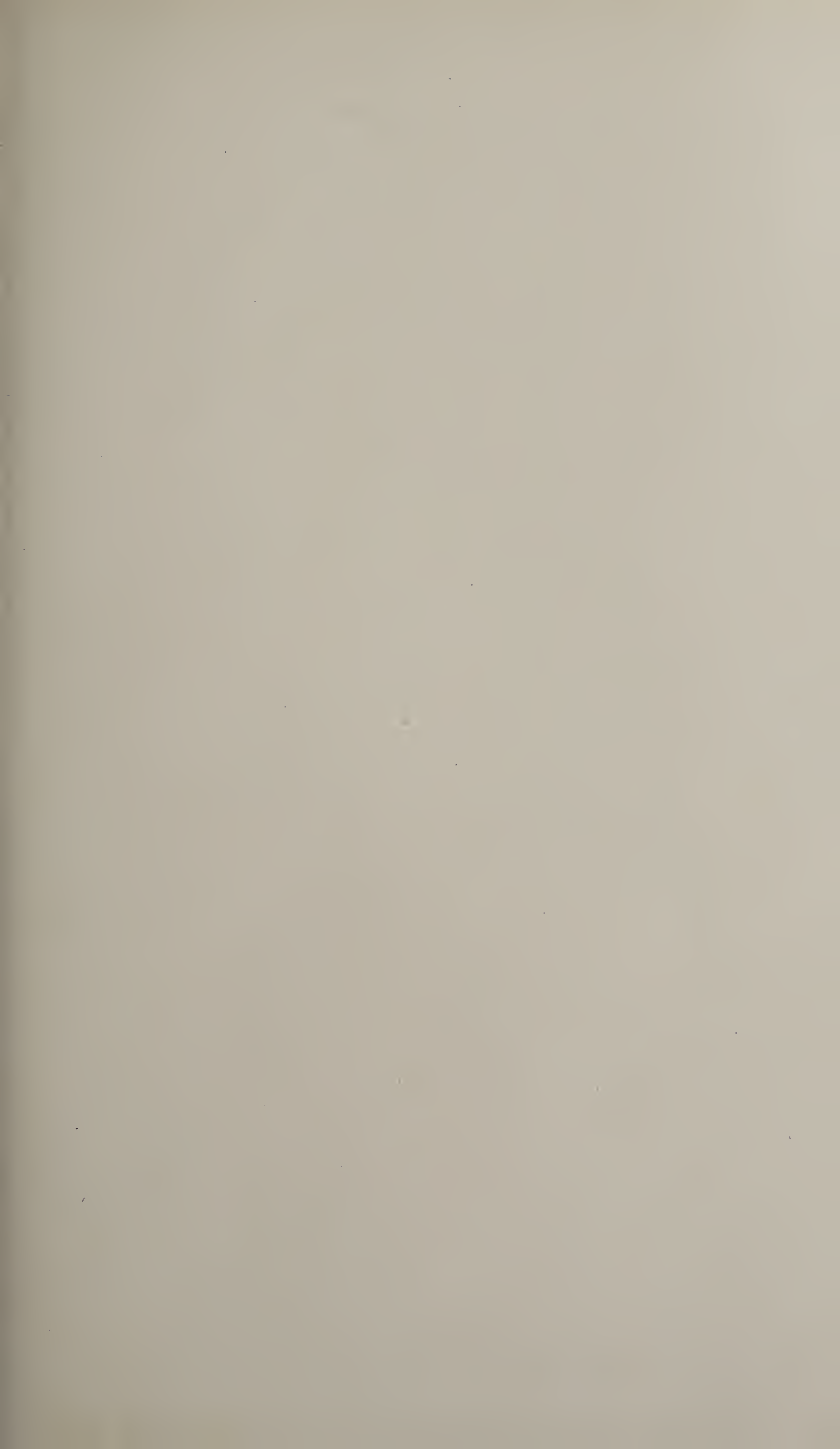
1
3
b
c
a
c
d
9
5
8
Fbl.
Carc.Z.
ruh.Wz.
Mc.
Fbl.
2
ruh.Wz?
Erc.
ruh.Wz.
Mz.
Lmc.
Fbl.
Fbl.
Carc.Z.
Fbl.

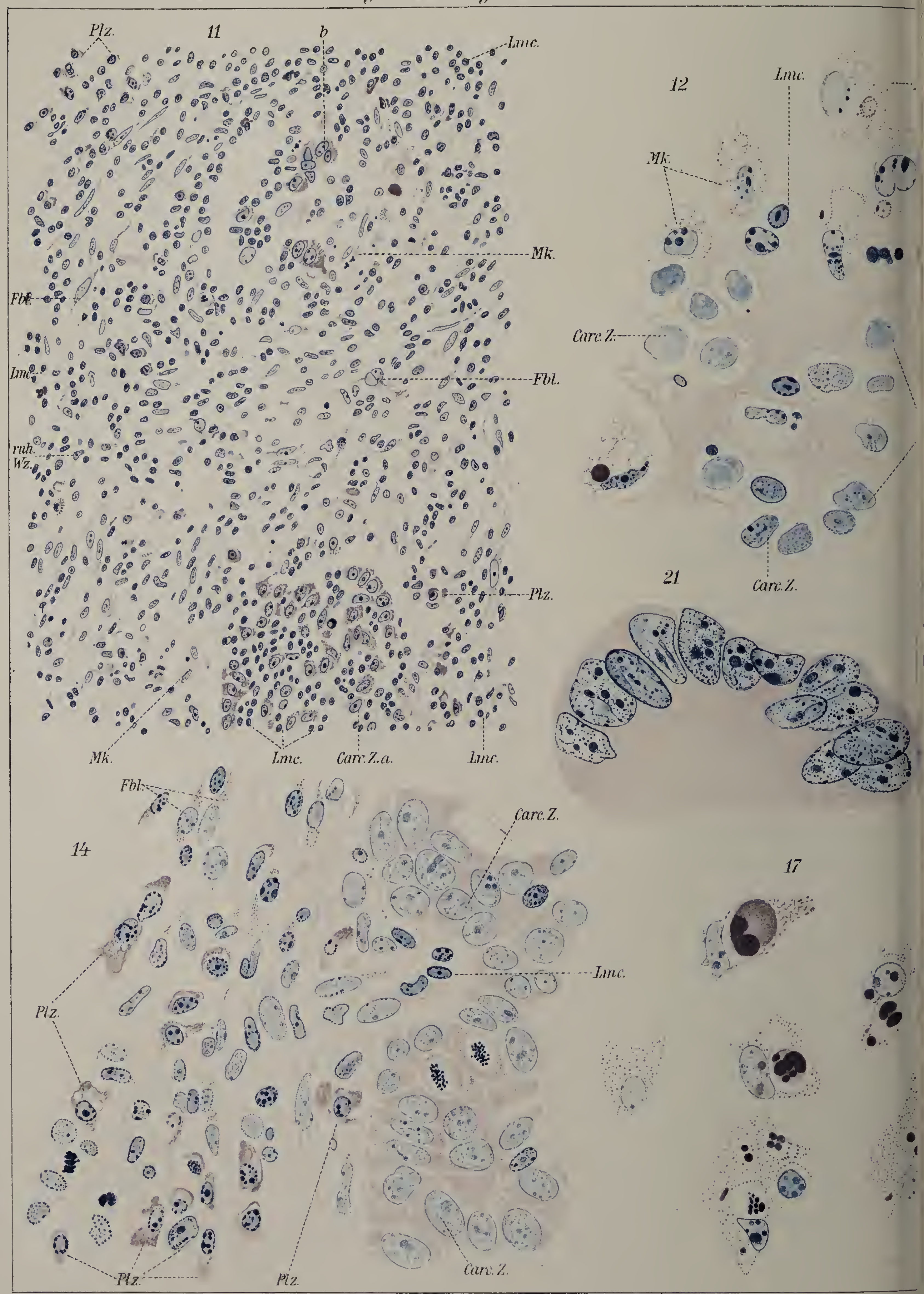
J.R. Ford del.



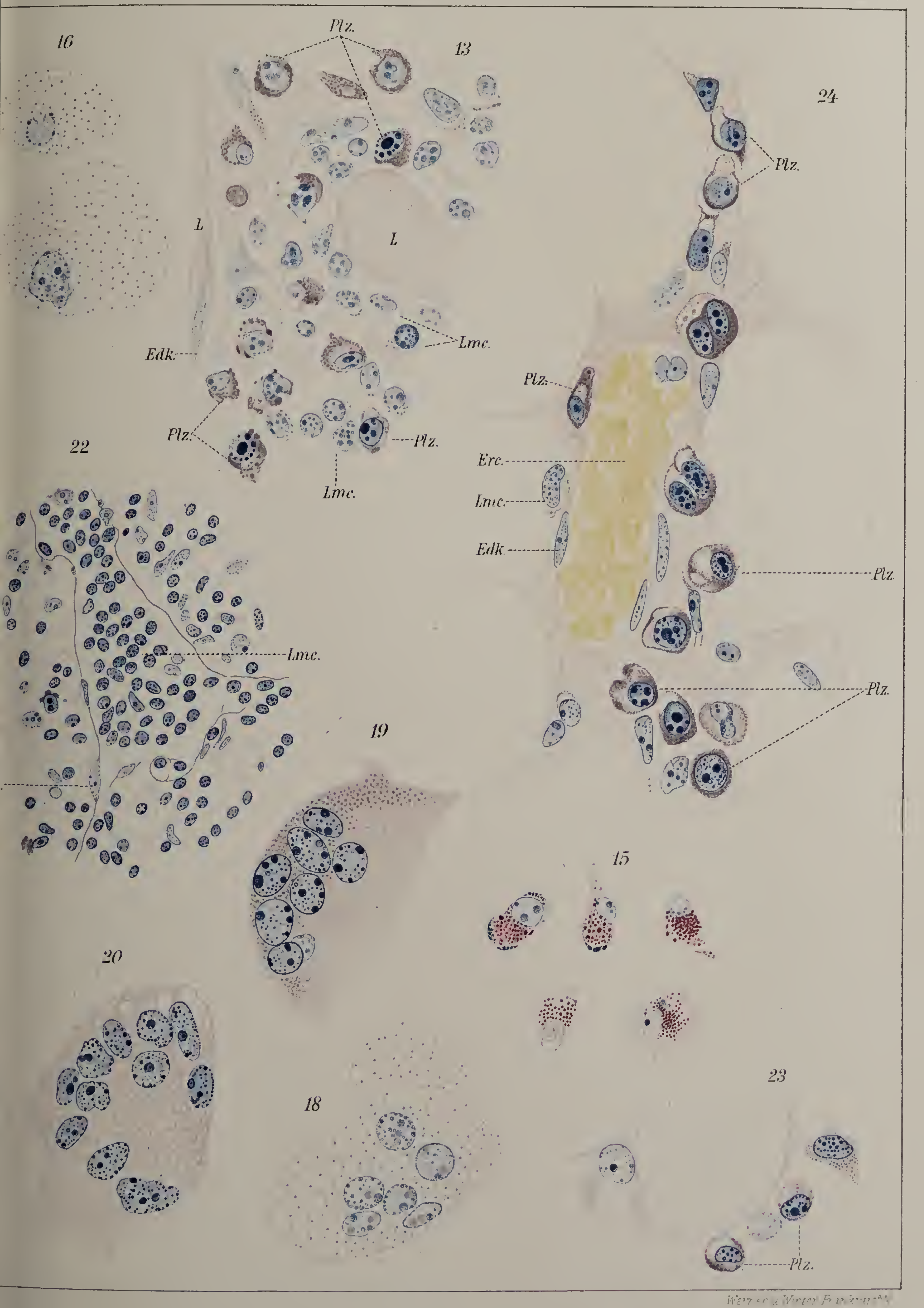
Werner u Winter, Frankfurt a/M



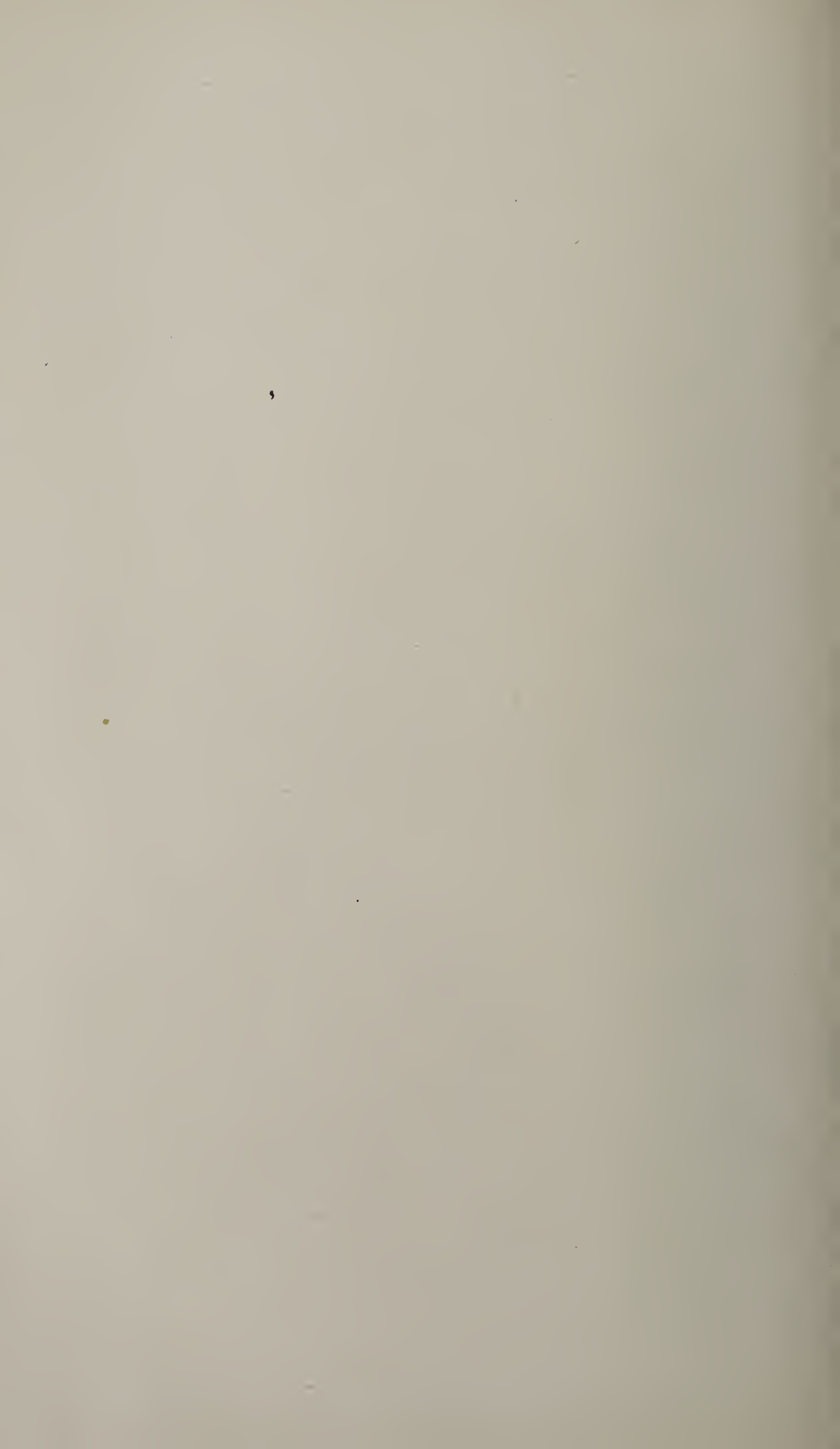


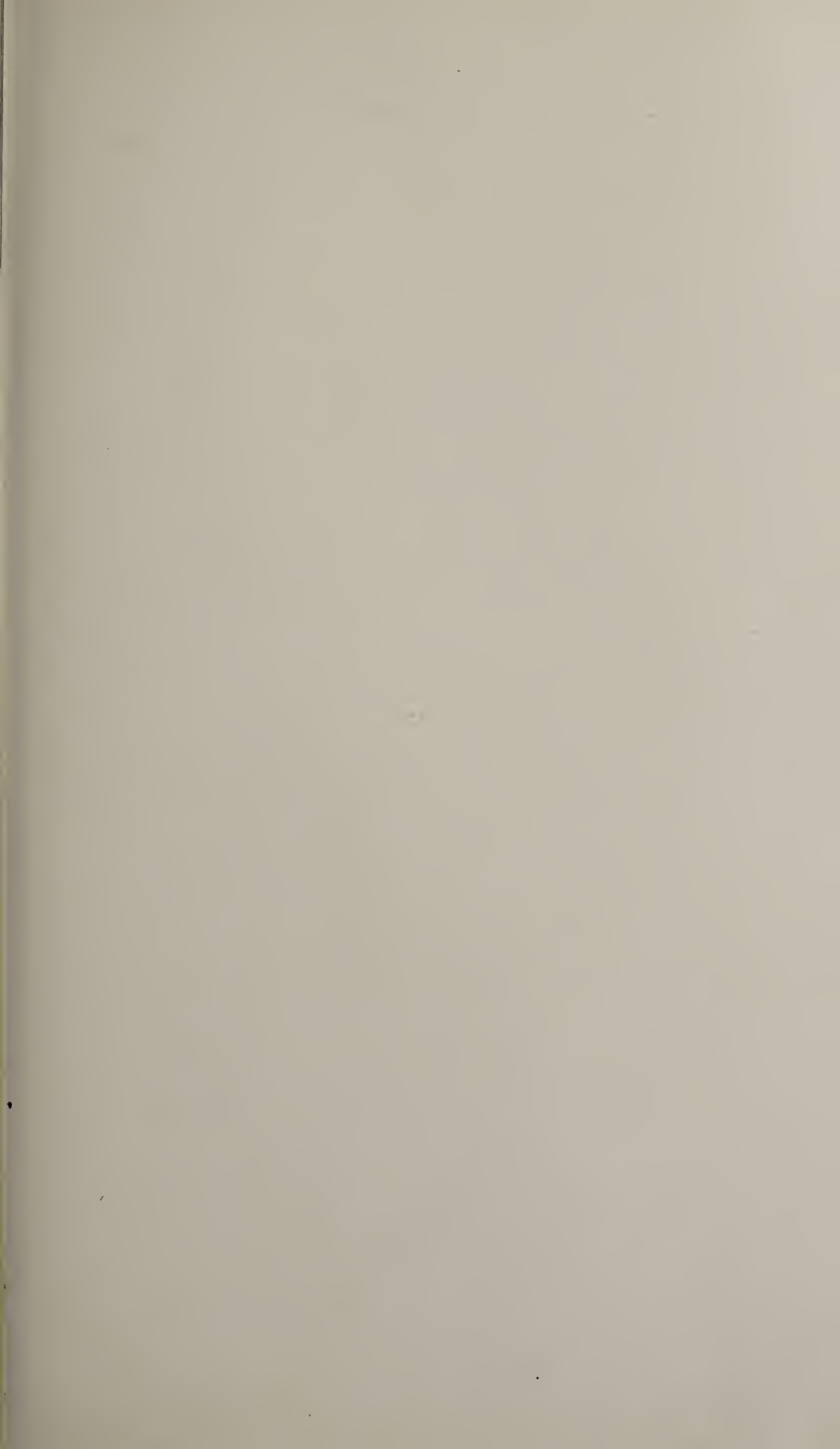

11
Plz.
b
Lmc.
Mk.
Fbl.
Lmc.
Fbl.
ruh. Wz.
Plz.
Mk.
Lmc.
Carc. Z. a.
Lmc.
12
Lmc.
Mk.
Carc. Z.
Carc. Z.
21
Fbl.
14
Carc. Z.
Lmc.
Plz.
Plz.
Plz.
Carc. Z.
17

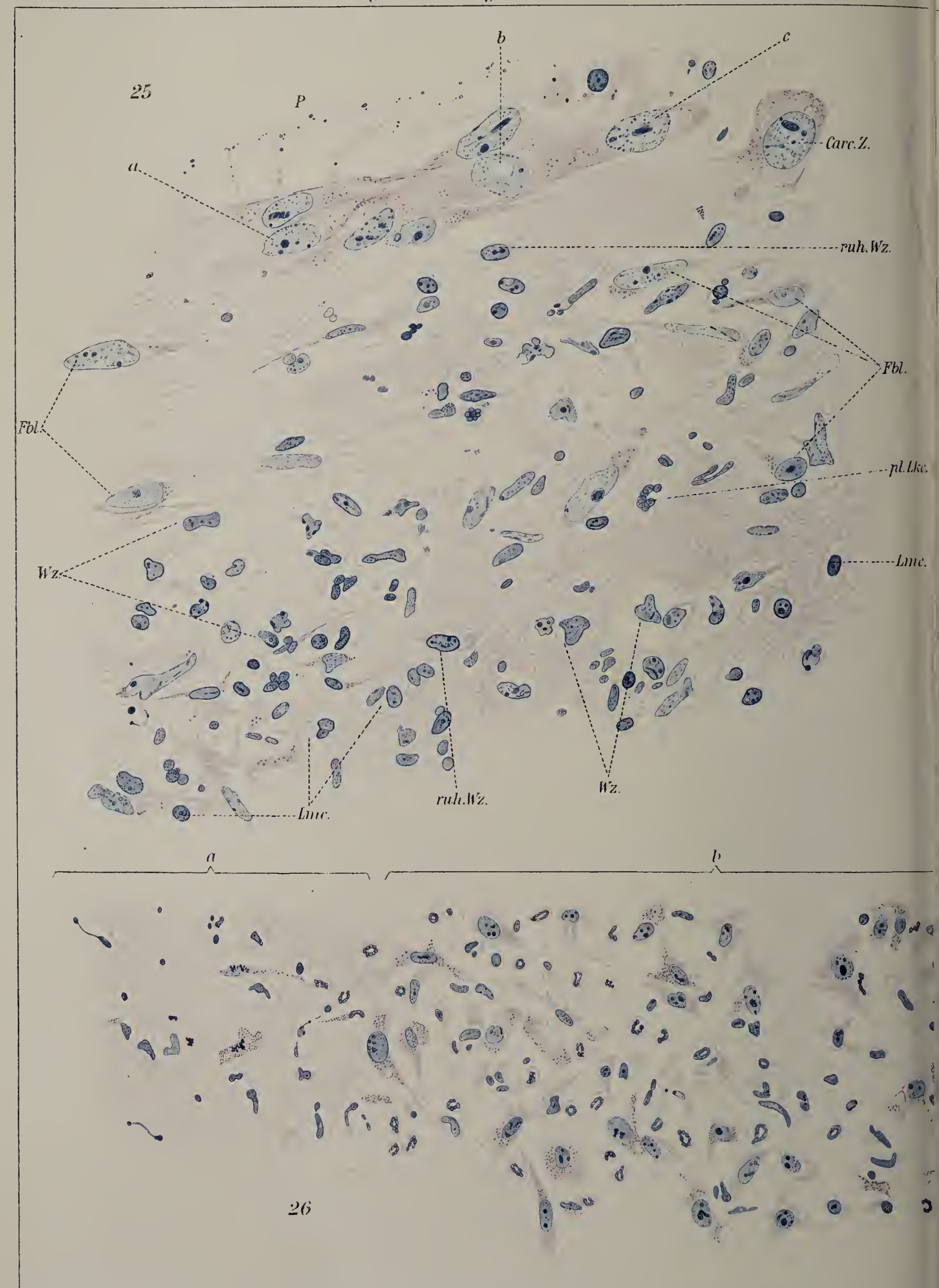
J.R. Ford del.



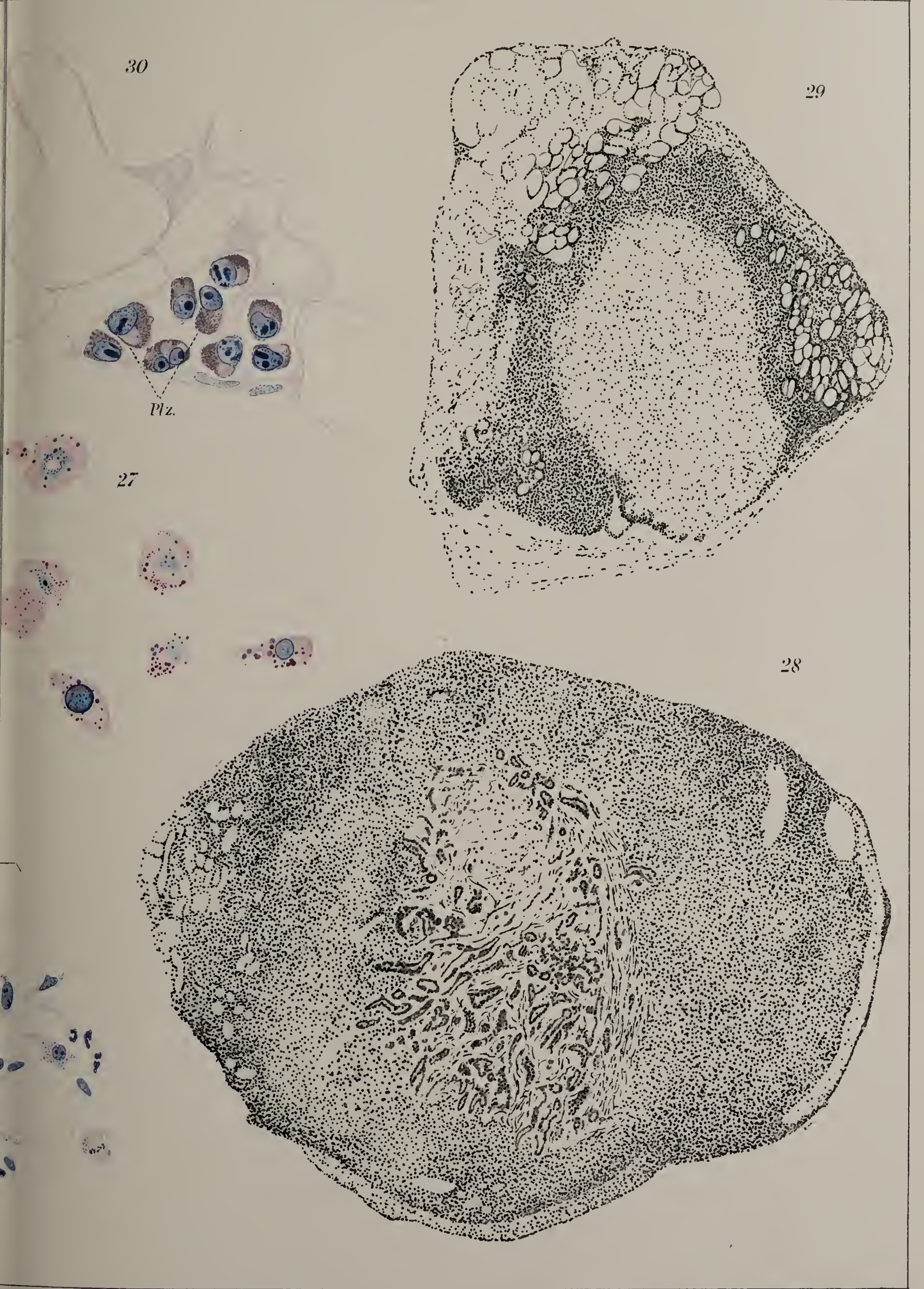
Werner u. Winter Frankfurt

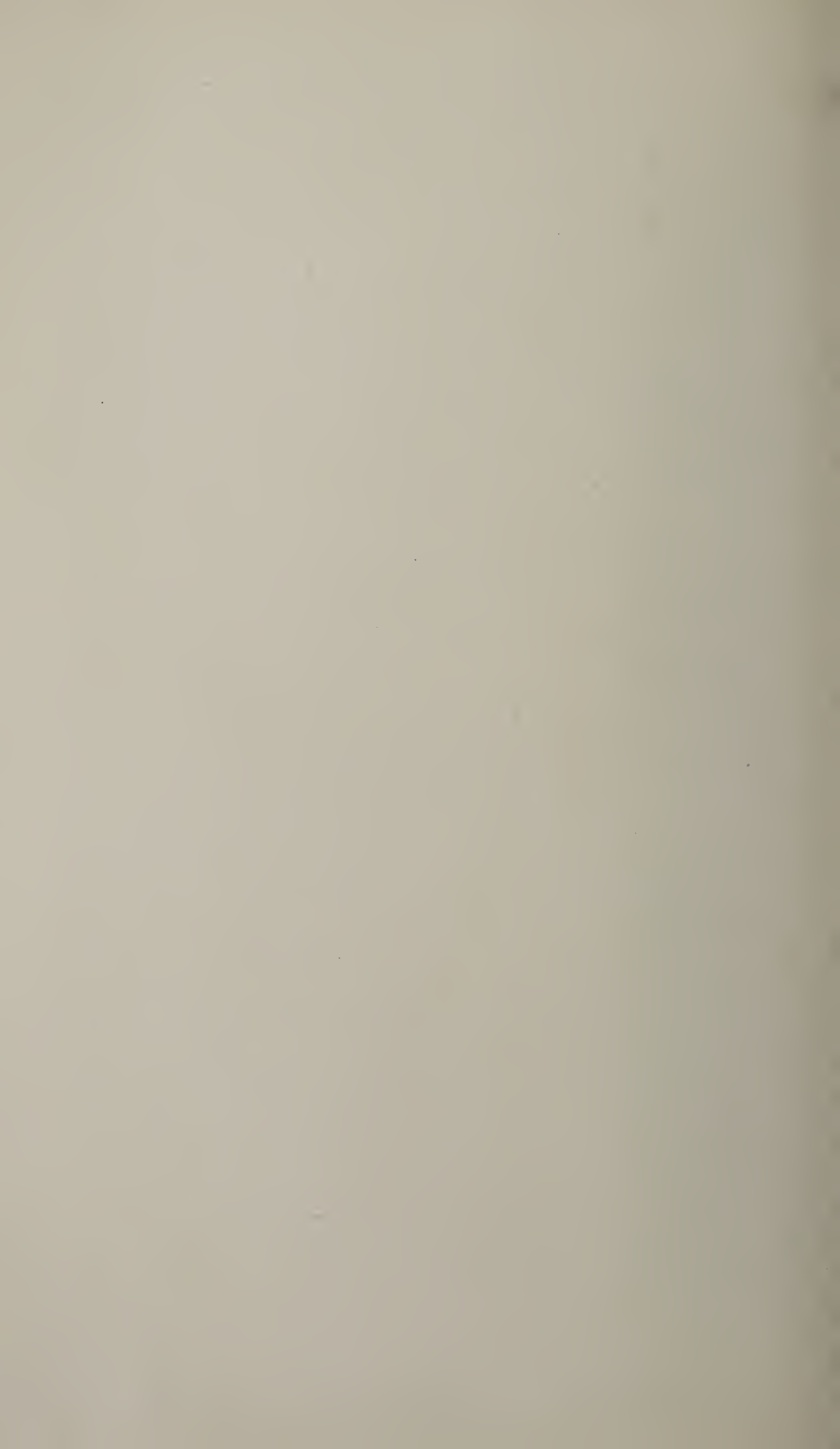


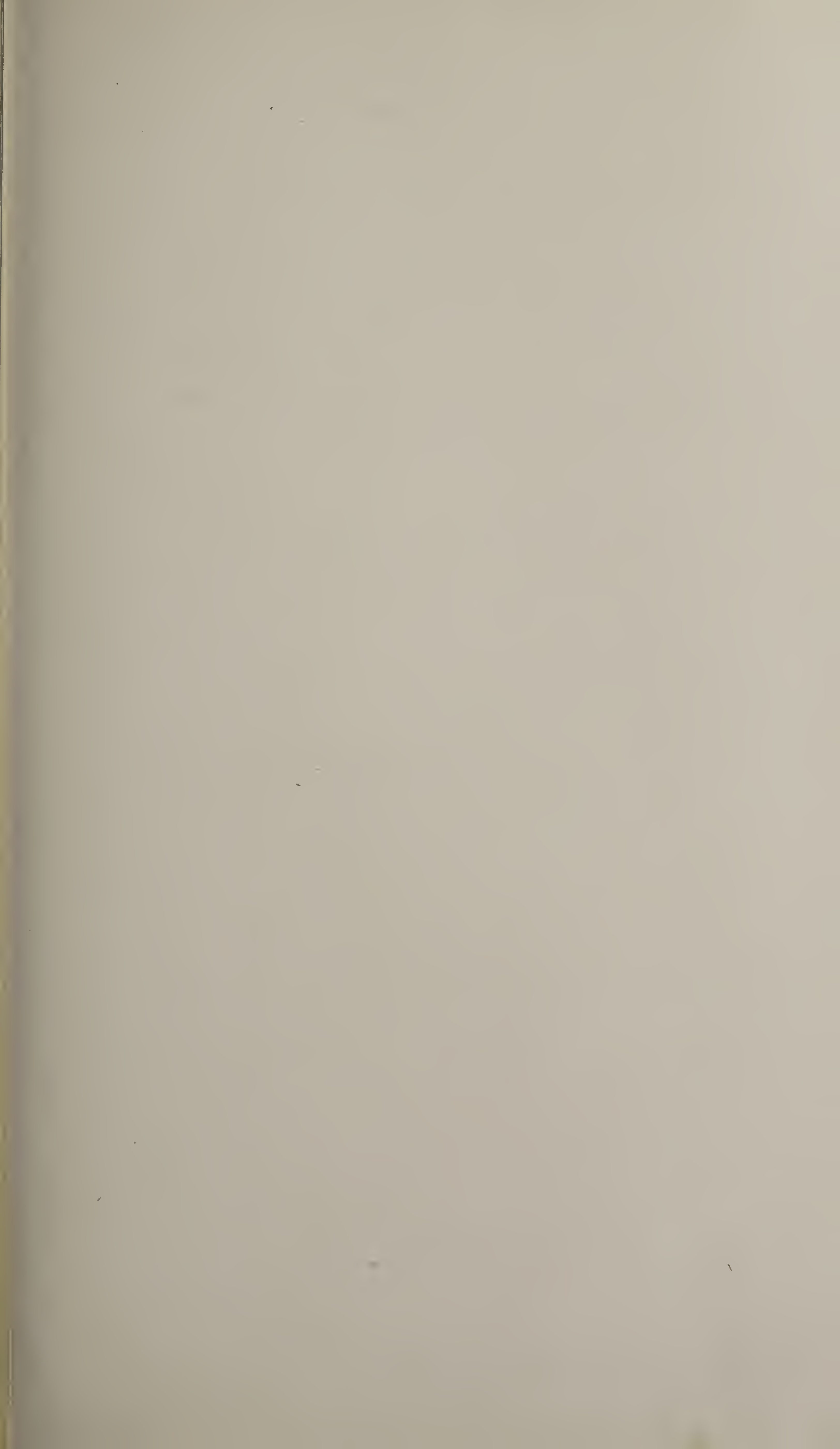


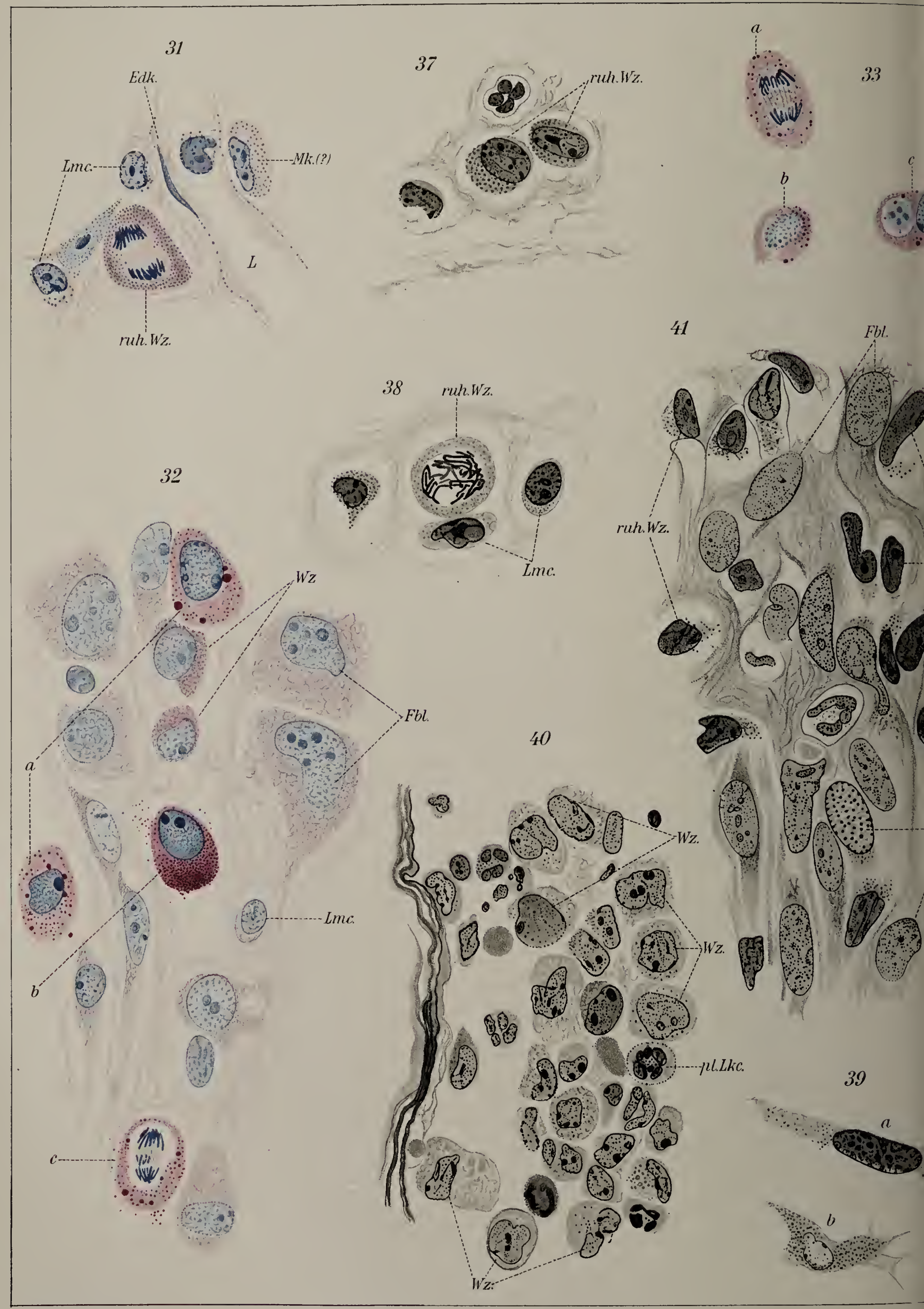


J.R.Ford del.

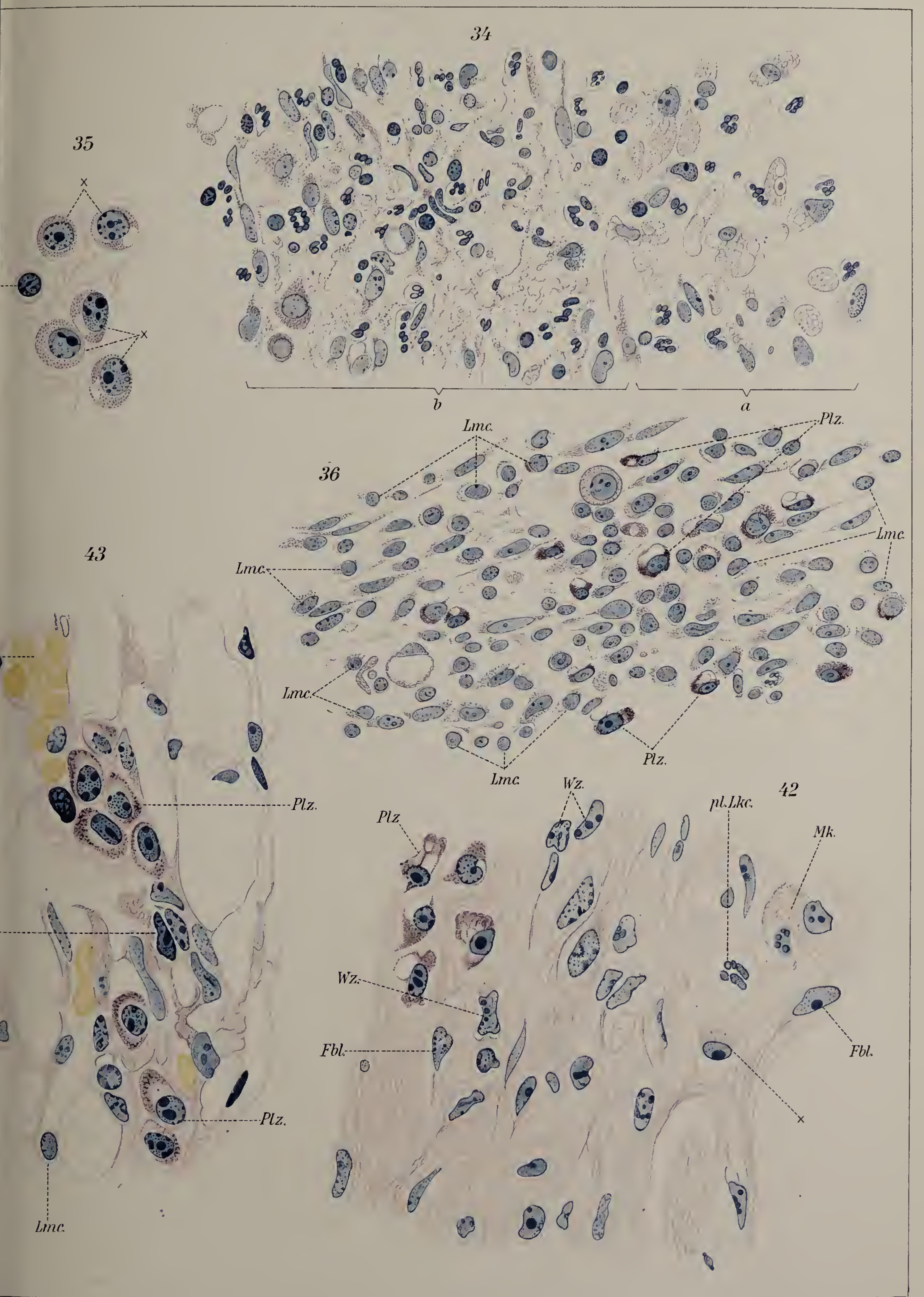

30
29
Plz.
27
28






31
Edk.
Lmc.
Mk.(?)
L
ruh. Wz.
37
ruh. Wz.
a
33
b
c
38
ruh. Wz.
Lmc.
41
Fbl.
ruh. Wz.
32
Wz
Fbl.
a
b
Lmc.
c
40
Wz.
Wz.
pl. Lkc.
Wz.
39
a
b

J. R. Ford del.



Werner u. Winter, Frankfurt a/M.



Seite

Angerer, Carl, Ueber Amobozeptorwirkung in Salzlösung verschiedener Konzentration. [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie; Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger)] 243

Bail, Oskar, und Weil, Edmund, Bemerkungen zu der Arbeit von Th. Holobut: Zur Frage der Bakterienanaphylaxie 249

Holobut, Th., Ueber Bakterienanaphylaxie 252

Pfeiffer, Hermann, Bemerkungen zum Artikel von J. Novotný: „Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei der passiven Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit anzusehen?“ 254

Novotny, J., Erwiderung 256

Heft 3. (Ausgegeben am 28. Dezember 1909.)

v. Dungern und Hirschfeld, Ueber lokale allergetische Reaktionen gegenüber artfremdem, artgleichem und individuumgleichem Hodengewebe nach spezifischer Vorbehandlung und bei trächtigen Tieren. [Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg; Direktor: Wirkl. Geh.-Rat Prof. Dr. V. Czerny] 257

Römer, Paul H., und Sames, Th., Ueber die Haltbarkeit heterologen Antitoxins im Organismus. [Aus der experimentellen Abteilung des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie zu Marburg.] Mit 8 Kurven im Text 270

Levy, E., und Kreucker, E., Ueber die Wirkung und therapeutische Verwertung der durch Galaktose abgetöteten Tuberkelbacillen (Tebean). [Aus der Medizinischen Abteilung II des Bürgerspitals zu Straßburg i. E.; Direktor: Prof. Dr. A. Cahn] 286

Barratt, J. O. Wakelin, und Yorke, Warrington, Ueber den Mechanismus der Entstehung der Hämoglobinurie bei Infektionen mit Piroplasma canis. [Aus den Runcorn Research Laboratories der Liverpool School of Tropical Medicine.] Mit 5 Figuren im Text 313

Eisenberg, Philipp, und Nitsch, Roman, Zur Technik und Theorie der Wassermannschen Reaktion. [Aus dem k. k. Hygienisch-bakteriologischen Institut der Jag. Universität Krakau; Vorstand: Prof. O. Bujwid] 331

Benedixsohn, Psychiatrische Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion. [Aus der Psychiatrischen- und Nervenklinik zu Greifswald] 349

Michaelis, Leonor, und Skwirsky, Peter, Der Einfluß der Reaktion auf die spezifische Hämolyse. [Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Städt. Krankenhause Am Urban, Berlin] 357

Heft 4. (Ausgegeben am 21. Januar 1910.)

Brezina, Ernst, und Ranzi, Egon, Präzipitogene des Kotes und der Ausscheidungen sowie der zelligen Auskleidung des Magen-Darmtraktes. [Aus dem Hygienischen Institut (Vorstand: Prof. Schattenfroh) und der I. chirurgischen Klinik (Vorstand: Prof. Freih. v. Eiselsberg) der k. k. Unversität in Wien] . . 378

Pfeiffer, Hermann, und Mita, S., Studien über Eiweiß-Anaphylaxie. [Aus dem Institute für gerichtliche Medizin der k. k. Universität in Graz (Vorstand: Prof. Dr. J. Kratter).] Mit 15 Kurven im Text 410

Pfeiffer, Hermann, Zur Frage des Nachweises eines anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. [Aus dem Institute für gerichtliche Medizin der k. k. Universität in Graz (Vorstand: Prof. Dr. J. Kratter).] Mit 4 Kurven im Text 455

Bail, Oskar, Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. [Aus dem Hygienischen Institut der deutschen Universität Prag; Vorstand: Prof. F. Hueppe] 470

Nassetti, Francesco, Ueber den Einfluß der Sanghyperämie auf den Mäusekrebs. [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie; Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger).] Mit 20 Figuren im Text 486

Schuberg und Manteufel, Ueber erworbene Immunität gegen Rekurrens bei Ornithodorus moubata 512

Streng, Osv., Alexin oder Proagglutinoid? 515

Seite
v. Dungern, E., und Hirschfeld, L., Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen. I. [Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg (Direktor: Wirkl. Geheimrat Czerny).] 531
Simon, Siegfried, Ueber Tuberkulinanaphylaxie. [Aus der Bakteriologischen Abteilung des Krankenhauses Am Urban, Berlin] . . . 547
Novotný, J., und **Schick, B.**, Ueber Diphtheriekutanreaktion beim Meerschweinchen. [Aus der k. k. Pädriatrischen Klinik (Vorstand: Hofrat Prof. Escherich) und dem k. k. Serotherapeutischen Institut (Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf)] 550
Hamburger, F., und **Moro, E.**, Anaphylaxie und Präzipitinreaktion . 556

Heft 5. (Ausgegeben am 10. Februar 1910.)

Gaehtgens, Walter, Ueber die Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutininen. [Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Straßburg i. E., Abteilung für Typhusbekämpfung] 559
Joseph, Karl, Zur Theorie der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit. [Aus der experimentellen Abteilung des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie zu Marburg] 575
Landsteiner, Karl, und **Prasek, Emil**, Uebertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. II. Mitteilung. [Aus der Prosektur des k. k. Wilhelminen-Spitals und der Abteilung für Kinderkrankheiten (Prim. Foltanek) in Wien] 584
Braun, Hugo, Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. [Aus dem Pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Pohl)] 590
Kraus, R., und **Amiradžibi, Fürst S.**, Ueber Bakterienanaphylaxie. Dritte Mitteilung. [Aus dem Staatlichen Serotherapeutischen Institute in Wien; Vorstand: Hofrat Prof. R. Paltauf] 607
Tsuru, Jusen, Ueber Komplementabnahme bei den verschiedenen Formen der Anaphylaxie (Serum-, Bakterien-, Blut-, Pflanzenanaphylaxie) und über Einfluß normalen Serums auf den Komplementschwund. [Aus dem Staatlichen Serotherapeutischen Institute in Wien; Vorstand: Hofrat Prof. R. Paltauf] 612
Michaelis, Leonor, und **Skwirsky, Peter**, Der Einfluß der Reaktion auf die spezifische Hämolyse. Zweite Mitteilung. [Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Städt. Krankenhauses Am Urban, Berlin] 629
Friedberger, E., Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie. IV. Mitteilung. [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie; Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger)] 636
Friedberger, E., und **Burckhardt, J. L.**, Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie. V. Mitteilung: Gibt es eine passive Uebertragung der Meerschweinchenanaphylaxie im präanaphylaktischen Stadium des aktiv präparierten Tieres? [Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin; Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter (Abteilung für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie; Leiter: Prof. Dr. E. Friedberger)] . . 690
Carl, Walther, Ein neues Verfahren zur Unterscheidung von Natur- und Kunsthonig 700

Heft 6. (Ausgegeben am 21. Februar 1910.)

Kiss, Julius, Experimentelle Beiträge zur Erklärung der Wassermannschen Reaktion. [Aus dem Hauptstädtischen Bakteriologischen Institut in Budapest (Leiter: Doz. Dr. Bernhard Vas)] . . . 703
Jacoby, Martin, und **Schütze, Albert**, Ueber die Inaktivierung der Komplemente durch Schütteln. [Aus dem Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin] 730
Dunbar, W. P., Ueber das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen 740
Uhlenhuth und **Haendel**, Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedener Eiweißarten. [Aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte zu Berlin] 761

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.